

UNIVERSITE RENE DESCARTES DE PARIS

UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES DES MECANISMES
D'ACTION DES MEDICAMENTS ET DES TOXIQUES

Année 1970-1971

Série: E - N° 225

THESE

présentée

A L'UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES
DES MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS ET DES TOXIQUES DE
L'UNIVERSITE RENE DESCARTES DE PARIS

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR EN PHARMACIE
(Diplôme d'Etat)

par

Dominique DUCHENE

ETUDE DES COMPRIMES ET DE LA PHYSIQUE DE LA COMPRESSION

Influence du mode de fabrication et de la présence de surfactifs non
ioniques sur les qualités de grains et de comprimés de sulfanilamide.
Application biopharmaceutique aux comprimés gynécologiques.

soutenue le 22 juillet 1971

JURY: MM. **M.M. JANOT** Président
A. MANGEOT
A. LE HIR Examineurs
F. PUISIEUX

UNIVERSITE RENE DESCARTES DE PARIS

UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES DES MECANISMES

D'ACTION DES MEDICAMENTS ET DES TOXIQUES

Année 1970-1971

Série: E - N° 225

THESE

présentée

A L'UNITE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES
DES MECANISMES D'ACTION DES MEDICAMENTS ET DES TOXIQUES DE
L'UNIVERSITE RENE DESCARTES DE PARIS

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Diplôme d'Etat)

par

Dominique DUCHENE

ETUDE DES COMPRIMES ET DE LA PHYSIQUE DE LA COMPRESSION

Influence du mode de fabrication et de la présence de surfactifs non
ioniques sur les qualités de grains et de comprimés de sulfanilamide.

Application biopharmaceutique aux comprimés gynécologiques.

soutenue le 22 juillet 1971

JURY: MM.

M-M. JANOT

Président

A. MANGEOT

Examineurs

A. LE HIR

F. PUISIEUX

UNIVERSITE REINE DESCARTE DE PARIS

UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES DES MÉCANISMES

D'ACTION DES MÉDICAMENTS ET DES TOXIQUES

Série E - N° 223

Année 1970-1971

THÈSE

présentée

A L'UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHES
DES MÉCANISMES D'ACTION DES MÉDICAMENTS ET DES TOXIQUES DE
L'UNIVERSITE REINE DESCARTE DE PARIS

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN PHARMACIE

(Originaire d'Etat)

par

Dominique DUCHÈNE

ETUDE DES COMPRIMÉS ET DE LA PHYSIQUE DE LA COMPRESSION

Je soussigné, le docteur en Pharmacie, certifie que le candidat a satisfait aux épreuves de la thèse et qu'il est autorisé à déposer son travail à la bibliothèque de l'Université.



Le 17 mai 1971

Président du jury : M. J. J. J.

A. MANDOT

A. LEH

F. PUSIEUX

A Monsieur Maurice - Marie JANOT

Membre de l'Institut

Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles

du Centre National de la Recherche Scientifique

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

qui m'a fait le grand honneur de
m'accepter dans son laboratoire,
m'a confié ce sujet et m'a prodigué
tant de marques d'intérêt.

En témoignage de très respectueuse gratitude et de profond attachement.

A Monsieur André MANGEOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

Diercteur de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux

dont les encouragements
et la compréhension
m'ont été si utiles.

En témoignage de vive reconnaissance et de sincère gratitude.

A Monsieur Alain LE HIR

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

dont la bienveillance
m'a permis de réaliser ce travail.

En témoignage de sincère gratitude.

A Monsieur Francis PUISIEUX

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris

qui a guidé la réalisation de ce travail
et m'a fait bénéficier de sa grande compétence.

En témoignage de profonde reconnaissance et de vive amitié.

A ma famille.

A mes amis.

INTRODUCTION

Une partie des travaux actuellement effectués au laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris, sous la direction de Monsieur le Professeur M.-M. JANOT, a trait à l'étude des comprimés.

L'importance actuelle de la forme comprimés est indiscutable. En raison de leurs avantages, les comprimés représentent environ la moitié des formes médicamenteuses utilisées.

C'est par plusieurs centaines de milliers à l'heure que les machines modernes les produisent. En effet leur fabrication bénéficie d'un matériel très élaboré : toutes les ressources de la mécanique et de l'électronique ayant été mises à profit pour améliorer la productivité des machines qui sont maintenant extrêmement perfectionnées.

En revanche, dans le domaine de la formulation, de nombreux progrès restent à faire. Le choix des excipients est encore gouverné par l'empirisme et la mise au point des comprimés reste trop souvent du domaine de l'art.

Pour remédier à cet état de fait deux types de recherches sont actuellement réalisées dans les laboratoires universitaires ou privés.

Le premier type, très classique, remonte déjà à de nombreuses années. Il consiste, pour l'essentiel, à étudier les incidences du mode de fabrication ou des adjuvants sur les caractéristiques des grains et des comprimés obtenus. Dans cet esprit, un grand nombre de travaux ont été consacrés à l'étude comparée de différentes méthodes de granulation ou de compression, ou à celle de divers diluants, liants, lubrifiants ou délitants.

Depuis quelques années, un second type de recherches sur les comprimés tend à se développer, le problème de la physique de la compression faisant l'objet d'un intérêt croissant. Les pharmaciens, prenant conscience de ce problème, adoptent une méthode d'étude déjà utilisée dans d'autres domaines, en particulier dans celui de la métallurgie, afin de suivre les phénomènes physiques intervenant lors de la compression des substances médicamenteuses. Ils ne se limitent plus à rechercher les effets de différents facteurs sur les caractéristiques des comprimés terminés ; ces dernières étant liées au comportement des substances lors de la compression, ils s'efforcent d'étudier ces mêmes facteurs sur la transmission des forces au sein du compact pendant la compression.

Le présent travail, qui aborde ces deux types de recherches, a été réalisé en prenant comme principe actif le sulfanilamide. Quatre parties principales sont à distinguer.

La première est consacrée à l'étude de l'influence du mode de fabrication sur les caractères de grains et de comprimés de sulfanilamide. Après avoir choisi une formule de base, j'ai notamment cherché à apprécier l'influence des facteurs suivants :

appareillage utilisé pour la préparation du grain, granulométrie et humidité résiduelle du grain, concentration du liant dans le liquide de mouillage.

La deuxième partie est une étude systématique de l'influence de différents types de surfactifs non ioniques sur les propriétés de grains et de comprimés de sulfanilamide. Au cours de cette étude, une trentaine de surfactifs ont été examinés.

La troisième partie est consacrée à l'étude de l'influence de tous les facteurs précédemment étudiés, sur la transmission des forces au sein de l'agglomérat pendant la compression. Pour mener à bien cette partie du travail, j'ai été amenée à mettre au point une machine à comprimer spécialement conçue pour la mesure des forces au niveau des poinçons, de la matrice et du levier d'éjection. Cette machine, unique en FRANCE à ma connaissance, permet de mieux comprendre les phénomènes physiques de la compression et elle est dès maintenant utilisée dans notre laboratoire pour différents types de recherches.

Dans une dernière partie, les connaissances précédemment acquises sur les surfactifs non ioniques, ont été mises à profit pour une étude in vitro et in vivo de l'intérêt du pouvoir moussant dans les comprimés gynécologiques.

Ce travail étant le premier réalisé dans le laboratoire sur les comprimés et abordant le problème sous des aspects différents, une part importante de l'exposé est consacré aux travaux antérieurs. Leur analyse ne peut qu'être utile aux autres recherches actuellement en cours dans ce domaine.

Le plan suivi pour l'exposé est le suivant :

PREMIERE PARTIE

Etude de grains et de comprimés de sulfanilamide. Influence de l'appareillage, de la granulométrie, de l'humidité résiduelle et de la concentration en liant du liquide de mouillage sur les propriétés des grains et des comprimés.

Travaux antérieurs.

Travaux personnels.

- 1.Travaux sur les grains.
- 2.Travaux sur les comprimés.

DEUXIEME PARTIE

Influence des surfactifs non ioniques sur les propriétés de grains et de comprimés de sulfanilamide.

Travaux antérieurs.

Travaux personnels.

- 1.Détermination des caractéristiques des surfactifs.
- 2.Influence des surfactifs sur les caractéristiques des grains et des comprimés.

TROISIEME PARTIE

Etude de la compressibilité des grains de sulfanilamide simples ou enrobés de surfactifs non ioniques.

Travaux antérieurs.

Travaux personnels.

- 1.Equipement d'une machine à comprimer alternative pour la détermination des forces intervenant lors de la compression.
- 2.Essais réalisés.

QUATRIEME PARTIE

Etude du pouvoir moussant des surfactifs non ioniques dans les comprimés gynécologiques.

Travaux antérieurs.

Travaux personnels.

- 1.Pouvoir moussant des surfactifs.
- 2.Application aux comprimés gynécologiques.

Je ne saurais commencer cet exposé sans remercier les membres du laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris pour le concours qu'ils m'ont apporté :

- Monsieur J. POISSON, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris.
- Monsieur M. PIAT, Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris.
- Mademoiselle M. CHOIX, Messieurs A. CARLIER, M. KOCH et M. LEBOEUF, Maîtres de Conférences.
- Madame M. SEILLER, Messieurs J.L. POUSSET et G. ETIENNE, Maîtres assistants.
- Madame J. WELBY, Messieurs G. ANDRE et A. RABARON, Chefs de Travaux.
- Mesdames et Mesdemoiselles C. CARDUNER, J. CLERC, F. FAVRE, J. GARNIER, N. KUNESH, M. LE FEE, T. LEGRAS, C. MIET, M. MOREL, J. PARIS, N. PEUBE LOCOU, M. TROLY, S. ZDUNSKY.
- Messieurs F. ALTGLAS, J.C. CHAUMEIL, A. DJIANE, F. FAWAZ, E. FELLION, F. HAUTBOUT, D. LEFORT DES YLOUSES, I. LO, T.T. LUONG, H. MEHRI, A. STEWART, J.L. TERRIER, J.P. TREGUIER.

PREMIERE PARTIE

ETUDE DE GRAINS ET DE COMPRIMES DE SULFANILAMIDE.
INFLUENCE DE L'APPAREILLAGE, DE LA GRANULOMETRIE,
DE L'HUMIDITE RESIDUELLE ET DE LA CONCENTRATION
EN LIANT DU LIQUIDE DE MOUILLAGE SUR LES
PROPRIETES DES GRAINS ET DES COMPRIMES.

--:--:--:--:--:--:--:--:--:--

--:--:--:--:--:--:--

--:--:--

Comme il a été dit dans l'introduction, la première partie de ce travail est essentiellement consacrée à une étude systématique de l'influence du mode de fabrication sur les caractères de grains et de comprimés de sulfanilamide.

Au cours de ces recherches, j'ai examiné notamment l'influence des facteurs suivants :

- Appareillage (type de granulateur) utilisé pour la préparation du grain.
- Granulométrie du grain.
- Humidité résiduelle du grain.
- Concentration en liant du liquide de mouillage.

Les propriétés prises en considération sont :

- Dans le cas du grain l'aspect macroscopique et microscopique, la fluidité (angle de repos et vitesse d'écoulement), le volume apparent, la vitesse de dissolution du principe actif, la surface spécifique et la porosité.
- Dans le cas des comprimés, la friabilité, le délitement et la vitesse de dissolution du principe actif dont l'étude a été faite pour plusieurs duretés.

TRAVAUX ANTERIEURS

1.- ETUDE DES GRAINS - INFLUENCE DE DIVERS FACTEURS SUR LEURS CARACTERISTIQUES.-

De nombreux travaux ont été faits pour apprécier l'influence de divers facteurs sur les propriétés des grains. Seules sont envisagées dans ce chapitre, les caractéristiques qui sont prises en considération dans ce travail. Pour chacune d'elles j'examine d'une part les méthodes qui ont été proposées pour leur mesure et d'autre part les travaux qui ont été faits pour apprécier leurs variations en fonction de différents facteurs.

1-1.- ASPECT MACROSCOPIQUE ET MICROSCOPIQUE.-

Dans une conférence prononcée lors des Journées Pharmaceutiques Françaises de 1952, MÜNDEL (1) a montré les différences d'aspect de granulés obtenus par divers procédés.

- Granulés pressés, obtenus :

- . par passage à travers un tamis; ils ont un aspect vermiculaire, sont très dentelés et poreux;
- . par passage à travers un disque perforé ; ils ont également un aspect vermiculaire mais sont moins dentelés et légèrement moins poreux que les précédents.

- Granulés secoués, obtenus :

- . par passage à travers un tamis; ils sont plus ronds et moins poreux que les précédents.

- Granulés briquettes obtenus :

- . par précompression à sec et broyage : ils sont de forme irrégulière, très compacts et denses.

L'importance du mode de fabrication a été mise en évidence par FONNER (2) lors d'une étude concernant la friabilité, l'angle de repos, la densité pycnométrique, la densité apparente, le nombre de particules au gramme. Ayant préparé des granulés avec cinq types d'appareils différents, il constate que les grains préparés à l'aide d'un granulater oscillant (granulés secoués) sont ceux qui présentent la surface la plus lisse, alors que ceux préparés dans un mélangeur solide-liquide en V sont les plus ronds (mais cependant pas les plus lisses) . Il note en outre que l'angle de repos est fonction de la rugosité de la surface et que ce facteur est plus important que la forme du grain.

FONNER note également que l'appareillage a une grande influence sur l'électricité statique conférée au grain mais que l'effet de cette charge n'est pas toujours net.

1-2.- ANGLE DE REPOS.

Un caractère intéressant des particules solides (poudres et grains) est la cohésion qui les empêche de glisser librement les unes sur les autres, cette propriété étant due notamment aux frictions interparticulaires.

HIESTAND (3) après une large revue des interactions entre particules s'est attaché avec WILCOX (4) à mesurer le coefficient de friction statique des poudres placées en couches fines à l'intérieur de cellules dites de frottement ou de cisaillement.

Mais dans la plupart des cas, c'est la mesure de " l'angle de repos " qui permet d'évaluer la plus ou moins grande facilité des particules à glisser les unes sur les autres. Ce terme d'angle de repos est mal défini, il existe en effet pour sa détermination des méthodes très variées que TRAIN (5) et plus récemment KRISTENSEN (6) se sont efforcés de classer et de comparer.

Il est possible de distinguer les méthodes suivantes (qui sont schématisées sur la figure 1).

" Angle de versement "(" poured angle ").

C'est l'angle de la base du cône formé par un produit versé à l'aide d'une trémie ou d'un entonnoir sur une surface horizontale.

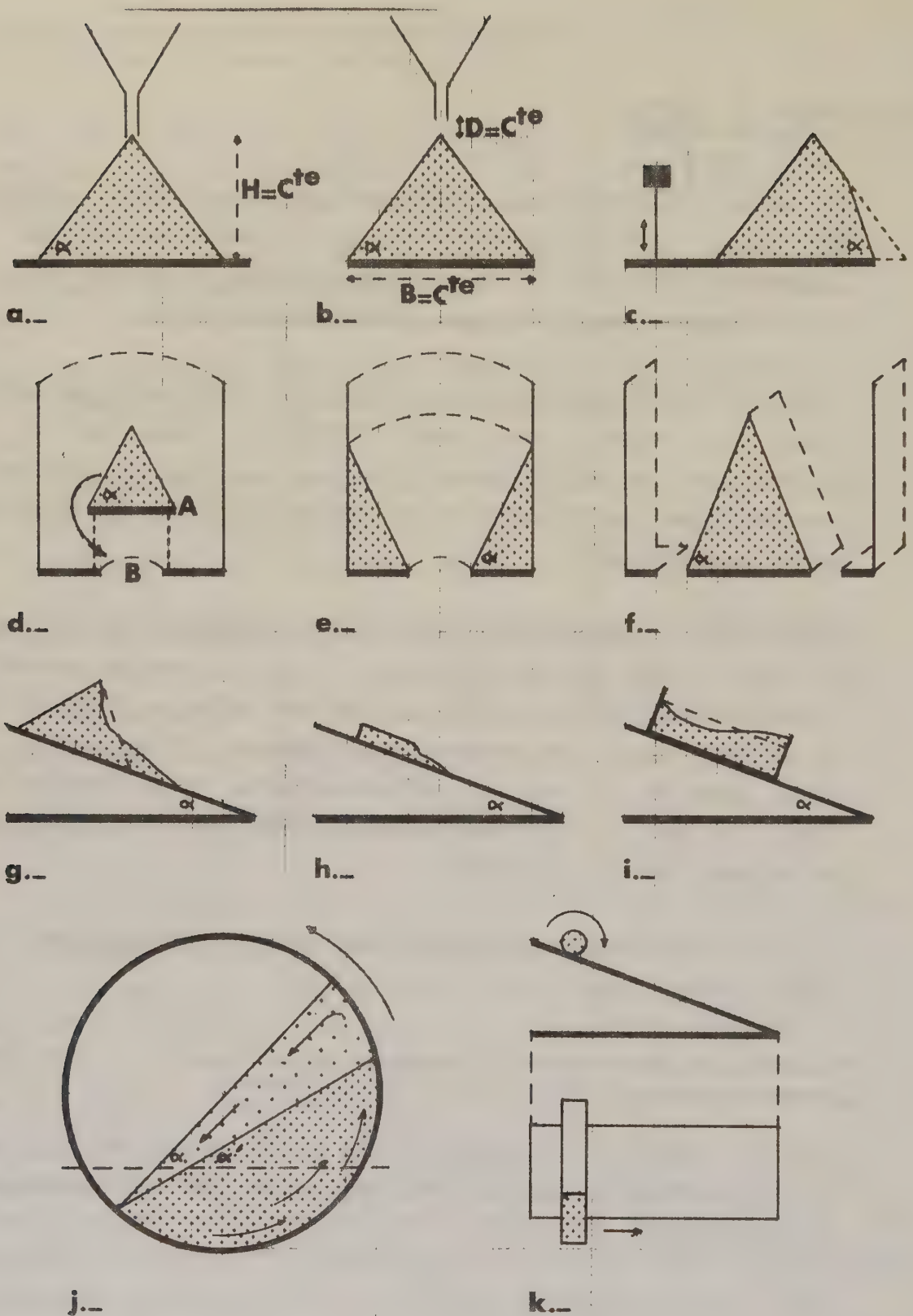


Figure 1.- Méthodes de détermination de l'angle de repos.

Il existe plusieurs techniques,

- Trémie fixe (figure 1 a).

Un entonnoir dont l'extrémité du tube d'écoulement est coupée perpendiculairement à l'axe de symétrie est fixé sur un support, à une hauteur déterminée, au dessus d'un papier graphique arithmétique placé sur une surface plane horizontale. Le produit est versé régulièrement au travers de l'entonnoir jusqu'à ce que le sommet du cône formé atteigne l'extrémité inférieure de l'entonnoir. Il convient naturellement de préciser les caractéristiques de l'entonnoir volume, angle des parois, diamètre de l'orifice, ainsi que la hauteur à laquelle il est fixé. Cette méthode est utilisée par FONNER (2).

- Base du cône fixe (figure 1 b).

Le produit versé également par l'intermédiaire d'un entonnoir de caractéristiques définies, tombe sur un socle circulaire de diamètre déterminé. L'entonnoir peut être relevé progressivement afin que la hauteur de chute reste constante et généralement faible. Le produit est versé jusqu'à ce que la base du cône recouvre totalement le socle.

La nature du socle peut intervenir, le produit glissant plus ou moins à sa surface; en prenant un socle légèrement concave le produit glisse alors sur lui-même.

Cette méthode est utilisée par de nombreux auteurs notamment NELSON (7) , PARROTT (8) , PILPEL (9) , et RIDGWAY (10).

- Angles de repos, d'affaissement, de différence (figure 1 c)

La technique utilisée par CARR (11) est très voisine des deux précédentes, mais elle permet de réaliser trois déterminations. Pour cela l'auteur forme un cône sur le bord rectiligne d'une surface plane horizontale de manière à ce qu'une partie du produit s'écoule en dehors de la surface. "L'angle de repos" est l'angle formé par le plan d'effondrement du cône et le plan horizontal.

" L'angle d'affaissement " est mesuré de la même manière

mais après avoir soumis l'ensemble précédent à un nombre déterminé de chocs définis exercés sur le support horizontal et qui ont pour effet de faire s'affaisser le cône.

" L'angle de différence " est la différence des deux mesures. Selon l'auteur plus l'angle de différence est grand, plus la capacité d'écoulement du produit est importante.

Angle d'écoulement ("drained angle ").

C'est l'angle que forme un produit à l'intérieur d'un récipient lorsqu'il s'écoule incomplètement par la base de ce dernier. Plusieurs méthodes de détermination sont utilisables.

- Ecoulement libre.

Il existe deux techniques:

• Angle de repos " tridimensionnel " (figure 1 d)

Une plate forme circulaire (A) est aménagée au centre d'un récipient comportant un orifice B situé sous la plate forme. Le récipient est rempli de produit l'orifice étant obturé; lors de l'ouverture le produit s'écoule par l'orifice B et forme un cône sur la plate forme. Ici encore tous les paramètres concernant le récipient, le socle et l'orifice (taille, nature, forme, emplacement) et la quantité de produit mise en oeuvre, doivent être précisés. Ce procédé fait partie de ceux utilisés par PILPEL (12).

• Angle de repos " bidimensionnel " (figure 1 e).

Le produit s'écoule par un orifice central autour duquel il forme un cratère. L'angle formé par ce dernier est considéré comme étant l'angle de repos. Cette technique est préconisée par RIDGWAY (10).

- Angle de repos " consolidé " (figure 1 f).

JONES et PILPEL (13) décrivent une méthode dans laquelle deux fentes sont aménagées longitudinalement sur le fond d'un récipient à base rectangulaire. Les orifices étant obturés, le produit placé dans le récipient est soumis à cinquante tassements réguliers. Après ouverture le produit s'écoule en laissant un amas sur la plate forme centrale dont la hauteur permet de calculer la valeur de l'angle de repos consolidé.

Angle de "friction" .

Il existe également diverses méthodes.

- Glissement le long d'un plan inclinable .

Plusieurs procédés sont utilisables :

- . Glissement le long d'une surface lisse, d'un cône déjà formé par la méthode de la trémie fixe (figure 1 g).
Selon LOWES et PERRY (14) l'angle de friction est celui pour lequel le cône se brise.
- . Glissement d'une couche de produit sur une surface lisse (figure 1h) . L'angle que fait le plan à inclinaison variable par rapport à l'horizontale est progressivement augmenté et à chaque fois la quantité du produit qui s'écoule est mesurée.

L'angle de friction est celui pour lequel s'écoule la proportion la plus importante de substance. Cette méthode est utilisée par KRISHNA et RAO (15) ainsi que par PILPEL (9).

- Glissement d'un produit maintenu dans un récipient s'inclinant progressivement (figure 1 i). C'est une méthode employée par AWADA (16) et TAKAHASI (17). L'angle de friction est celui pour lequel la substance commence à glisser sur elle-même. Les caractéristiques du récipient et la quantité de produit utilisé doivent être bien déterminées.

- Tambour rotatif (figure 1 j).

Un cylindre de taille déterminée, dont une extrémité au moins est transparente et pouvant tourner sur lui-même selon son axe longitudinal à des vitesses variables, est à moitié rempli de produit. L'angle fait par la substance en mouvement et l'horizontale est l'angle de friction. Il peut être nécessaire que les parois du récipient ne soient pas trop lisses afin de bien entraîner le produit. FRANKLIN et JOHANSON (18) rapportent l'utilisation de cette technique par KENNAR (19) qui distingue différents types d'angles. L'angle de repos maximal est celui à partir duquel le produit prend un mouvement en " cascade ". Cet angle est encore appelé angle de repos statique. Ensuite les particules étant en mouvement, il est possible de déterminer deux angles cinétiques : l'angle cinétique de surface (α) formé par les particules animées du mouvement le plus rapide, c'est-à-dire en chute, et l'angle cinétique interne (α') défini par le plan de contact entre le courant ascendant et le courant descendant des particules. Cette dernière valeur (angle cinétique interne) sera plus en rapport avec les propriétés d'écoulement du produit que les deux valeurs précédentes (angle de repos statique et angle cinétique de surface).

Il faut enfin citer une méthode d'évaluation de la fluidité des poudres préconisée par AWADA (16). Celui-ci utilise un cylindre de verre rempli de poudre jusqu'à un volume précis et le fait rouler sur une surface inclinée (figure 1 k), la fluidité de la poudre est indiquée par la surface sur laquelle la poudre s'étale.

Quelles que soient les méthodes utilisées, la plupart des auteurs notamment JONES et PILPEL (20) , KANENIWA (21) et (22) et PARROTT (8), s'accordent à dire que la valeur de l'angle de repos croît avec la diminution de la taille des particules et mettent en évidence des granulométries critiques caractéristiques de chaque produit. En dessous de ces valeurs, l'accroissement de l'angle devient particulièrement sensible. La valeur critique se trouve aux environs de 100 μ . (50 à 160 μ suivant les produits et le mode d'étude).

NELSON (7) et PILPEL (9) constatent que l'addition de fines augmente la valeur de l'angle de repos, cependant CRAIK (23) remarque que l'addition d'oxyde de magnésium à de l'amidon de maïs entraîne d'abord une diminution de la valeur de l'angle avant une brutale remontée.

PILPEL (9) et KANENIWA (21) se sont efforcés, quant à eux, de trouver une relation entre la taille des particules et l'angle de repos. Ces relations font intervenir un coefficient de friction interne et la force de cohésion des particules.

RIDGWAY (10) s'intéressant à la forme des particules a constaté que plus on s'éloigne de la sphère, plus la valeur de l'angle de repos est augmentée tandis que la densité apparente et la vitesse d'écoulement diminuent. Enfin CRAIK et MILLER (24) ont étudié l'influence de l'humidité et ont observé une nette diminution de la valeur de l'angle de repos pour les produits les plus secs. Il faut toutefois noter qu'il s'agit dans leur cas de cristaux et que l'humidité reste entièrement à la surface.

1 - 3.- VITESSE D'ÉCOULEMENT.

Dans ce type d'étude c'est l'aptitude du grain ou de la poudre à s'écouler à l'intérieur d'une trémie qui est testée.

MILES (25) lors d'un symposium qui s'est tenu à DUBLIN en 1969, montre l'importance de la forme de la trémie ainsi que de la dimension de l'orifice sur l'écoulement.

HAMMERNESS (26) fait une étude systématique de l'influence des fines sur la vitesse d'écoulement. Celle-ci est mesurée selon une méthode voisine de l'ancienne norme de l'A S T M qui consiste à déterminer le temps d'écoulement à travers un entonnoir de dimensions précises, d'un volume donné de produit, exactement pesé.

JONES et PILPEL (27) utilisent pour des mesures analogues, un tube de cuivre de diamètre déterminé, placé verticalement et dont la base est percée d'un orifice circulaire dont le diamètre est variable. Ils déterminent une équation permettant de prévoir l'écoulement d'un produit ou d'un mélange de produits :

$$D_o = A \left(\frac{4W}{60 \pi \rho_p \sqrt{g}} \right)^{\frac{1}{n}}$$

D_o étant le diamètre de l'orifice, A et $\frac{1}{n}$ dépendent du produit étudié, W représente le taux d'écoulement ρ_p la densité des particules en g/ml

Cependant HARWOOD et PILPEL (28) montrent qu'en utilisant dans ce type d'équation la valeur de la densité apparente à la place de la densité particulaire, les différences ou erreurs dues à la forme, la rugosité, la porosité et la friction des particules sont éliminées.

Ils proposent l'équation suivante :

$$D_o = (1,136 + 0,000173 D_p) \frac{4W}{60\pi \rho_a \sqrt{g}} \frac{1}{0,903 + 0,675 \log D_p}$$

dans laquelle ρ_a représente la densité apparente.

Dans les travaux précédents, c'est généralement le temps d'écoulement d'un poids ou d'un volume déterminé de produit qui est mesuré.

TAKAHASI (17) quant à lui déduit la pression exercée par le grain sur l'orifice, de l'étude de la diminution progressive du poids de l'ensemble trémie-produit en fonction du temps. GOLD préfère suivre la régularité d'écoulement en utilisant un entonnoir de cote déterminée et d'orifice variable situé au dessus d'une balance à jauges reliée à un enregistreur (29) et (30). Il constate ainsi qu'un certain nombre de produits s'écoulent par saccades et que ceci est en rapport avec la plus ou moins grande régularité de poids des comprimés obtenus.

JONES et PILPEL (27) constatent qu'entre certains intervalles granulométriques il y a une granulométrie optimale correspondant au meilleur écoulement.

JONES (31) ainsi que HAMMERNES (26) étudient l'influence de l'addition de fines et montrent qu'il existe une proportion optimale correspondant elle aussi au meilleur écoulement. GOLD (32) note une corrélation négative entre le taux d'écoulement et la proportion de particules inférieures à 100 mesh.

Parallèlement à ses travaux GOLD (29) remarque la formation de charges statiques et signale qu'elles peuvent être mesurées, à l'aide d'un ionostat. Il décrit même un appareil destiné à déterminer le signe et l'amplitude des charges prenant naissance par écoulement de particules à travers une trémie de machine à comprimer (33). Il note à ce propos que la taille des particules et la teneur en humidité influencent l'amplitude de cette charge.

1-4.- VOLUME APPARENT OU DENSITE APPARENTE.

Un certain nombre d'auteurs ont étudié parallèlement aux travaux précédents le volume apparent des poudres ou des grains.

RIDGWAY et RUPP (10) utilisent une méthode très simple qui consiste à peser un vase à précipité de 100 ml rempli de façon standardisée du produit à étudier.

FONNER (2) reprend en la modifiant légèrement la méthode de BUTLER et RAMSEY (34) : 30 g de produit sont introduits dans un cylindre gradué de 100 ml et tassés par des chutes verticales d'amplitude définie répétées 20 fois à 2 secondes d'intervalle.

Il faut mentionner deux normes françaises concernant les déterminations de masse volumique apparente. L'une d'elles (35) correspondant à la méthode utilisée dans ce travail et qui est l'équivalente d'une norme allemande (36), concerne les pigments, l'autre a trait aux poudres à laver (37). Ces deux techniques voisines de la méthode de FONNER, utilisent la même éprouvette normalisée mais le nombre et la hauteur des tassements ne sont pas les mêmes.

Lors des travaux concernant la vitesse d'écoulement, l'importance de la densité apparente a souvent été signalée. JONES (31) étudiant l'influence de l'incorporation de fines à des grains de diverses granulométries, constate que la densité apparente passe par un maximum. Elle croît tant que les espaces intergranulaires ne sont pas totalement remplis, puis il apparaît une décroissance qui serait due à l'augmentation des couches de fines à la surface des grains. Il note en outre que les maxima ne correspondent pas à la même concentration en fines pour la densité apparente et pour l'écoulement.

1-5.- VITESSE DE DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF.

SURFACE SPECIFIQUE ET POROSITE.-

Les travaux antérieurs effectués sur la vitesse de dissolution, la surface spécifique et la porosité seront étudiés en même temps que les recherches correspondantes faites dans le domaine des comprimés.

2.- ETUDE DES COMPRIMES -- INFLUENCE DE DIVERS FACTEURS SUR LEURS CARACTERISTIQUES.-

Comme pour les propriétés des grains, de nombreux travaux ont été réalisés. J'envisage dans ce chapitre ceux concernant la dureté, la friabilité, le temps de délitement, la vitesse de dissolution du principe actif, la surface spécifique et la porosité.

2.1.- "DURETE".-

Le terme de "dureté" est employé d'une manière impropre. En effet dans la majorité des essais pratiqués il s'agit plutôt d'une détermination de la résistance à la rupture ou à l'écrasement que d'une mesure réelle de dureté, le seul appareil faisant exception étant l'appareil DYNSTAT.

Les appareils utilisés pour cette détermination sont nombreux.

Un brevet américain de 1926 décrit l'appareil MONSANTO (38); actuellement distribué par la firme STOKES, il est connu sous ce dernier nom. Le comprimé est placé entre un étrier et une partie mobile actionnée par un ressort dont on peut faire varier la pression au moyen d'une vis. Un index mobile indique la tension du ressort en kg. La "dureté" est la différence entre la tension initiale correspondant au blocage du comprimé et la tension nécessaire à sa rupture. Cet appareil est utilisé par SETH et MÜNZEL (39) dans une étude de l'influence de l'humidité sur les caractéristiques des grains et des comprimés.

L'appareil STRONG COBB est également décrit dans un brevet américain (40). Dans cet appareil la pression est produite par de l'air comprimé à l'aide d'une pompe à main. Les lectures se font sur le cadran d'un manomètre. ENDICOTT utilise cet appareil avec quelques modifications (41).

L'appareil PFIZER est décrit par FAIRCHILD et MICHEL (42). Il s'agit d'un appareil en forme de pince qui permet d'appliquer à la main une force radiale provoquant la rupture du comprimé, cette force est mesurée à l'aide d'un manomètre. Les auteurs comparent cet appareil au MONSANTO et trouvent que les valeurs données sont sensiblement égales alors que celles fournies par le STRONG COBB sont de 1,4 à 1,7 fois plus importantes.

L'appareil DYNSTAT, qui est généralement utilisé pour les matières plastiques, permet de déterminer l'indice de résilience en rapport direct avec la dureté vraie des comprimés. L'essai consiste à mesurer l'angle de remontée d'un pendule après que celui-ci soit venu heurter et briser le comprimé.

Cet appareil est utilisé par MÜNDEL et KÄGI (43) dans le cas de comprimés prismatiques. Il ne permet alors que l'étude des facteurs internes de résistance, l'influence des facteurs externes, notamment celle de la forme, ne peut être appréciée. Selon DELONCA (44) l'utilisation du DYNSTAT est délicate et les résultats fournis ne sont pas constants, il préfère utiliser l'appareil ERWEKA modifié de manière à pouvoir mesurer non seulement une dureté radiale mais aussi axiale le comprimé étant placé horizontalement.

Il faut également citer un certain nombre d'appareils de laboratoire dans lesquels la pression est exercée sur le comprimé par l'intermédiaire d'un bras de levier sur lequel coulissent des charges variables (45) (46) et (47).

BROOK et MARSHALL (48) ont comparé les valeurs trouvées avec quatre appareils du commerce à celles mesurées sur ces mêmes appareils à l'aide de capteurs piézoélectriques. Selon leurs résultats les variations observées sont dues aux inexactitudes des échelles de mesure, aux erreurs de " zéro " et aux différentes méthodes d'application de la force. Il serait donc nécessaire de procéder à un réétalonnage des appareils.

NELSON (49) s'est attaché à comparer la " dureté " des comprimés suivant différentes directions. Pour cela il a préparé des comprimés cubiques et déterminé leur dureté par clivage à l'aide d'une lame, soit dans un plan parallèle au sens de la compression, soit dans un plan perpendiculaire. Il a trouvé dans le premier cas une dureté plus importante que dans le second. Il existerait entre les grains des ponts plus ou moins nombreux selon les directions.

NELSON a également remarqué qu'à compression égale, la dureté passait par un maximum pour une granulométrie déterminée.

Ce dernier résultat est précisé par HERSEY et SHOTTON (50). Dans le cas d'agrégats la réduction en cristaux primaires permet, selon ces auteurs, d'obtenir des comprimés plus durs. Dans le cas de cristaux simples la dureté croît lorsque la taille des particules diminue dans la région de 600 à 100 μ mais une diminution plus importante peut entraîner une légère baisse de dureté. Si la pression utilisée est faible, les poudres très fines, à force de cohésion élevée, peuvent d'après HERSEY et SHOTTON fournir des comprimés cohérents grâce à la rupture des agrégats et à leurs propriétés de surface. En revanche, à pression élevée, elles donnent lieu au phénomène de décalottage.

DELONCA (51) étudiant l'évolution de la dureté en fonction de la force de compression, conclut à leur croissance parallèle et précise que le maximum de dureté est atteint lorsque le volume du comprimé se rapproche du volume du granulé correspondant.

2.2.- FRIABILITE.-

La friabilité peut être considérée comme la résistance à l'usure provoquée par des roulements, des frottements ou des chutes.

Les appareils actuellement les plus utilisés pour cette détermination sont le " friabilateur " ROCHE décrit par SHAFFER (52) et l'appareil mis au point par WEIS-FOGH (53).

Le friabilateur ROCHE se compose d'un tambour plat de 12 pouces de diamètre (environ 30,5 cm) dont un rayon incurvé est matérialisé, ce tambour tourne à 25 tours/minute. L'essai doit porter sur 20 comprimés, ou sur un nombre tel que le poids total soit voisin de 6 g, il dure 4 minutes ce qui correspond à 100 tours ou 100 chutes des comprimés d'une hauteur de 6 pouces. C'est cet appareil qui est utilisé par ALBUQUERQUE (54) dans ses essais de friabilité.

L'appareil de WEIS-FOGH est constitué d'un tambour de verre de 85 mm de diamètre et 89 à 93 mm d'épaisseur. A l'intérieur, sont placées selon trois génératrices équidistantes, des barres de bois de 10 de diamètre. L'ensemble tourne à 40 tours par minute, l'essai porte sur 30 comprimés et dure 60 minutes.

Il existe en outre un appareil ERWEKA type T A B voisin des deux précédents qui se compose d'un tambour de plexiglass de 20 cm de diamètre dont l'intérieur est hérissé de 12 pales inclinées de 3,5 cm. La vitesse de rotation du tambour est réglable.

D'autres appareils, moins généralement utilisés, ont été décrits pour la détermination de la friabilité.

MÜNZEL et KÄGI (43) se servent, après modification, d'un appareil TURBULA plus couramment utilisé pour le mélange des poudres. Dans le même esprit AWE et GELBRECHT (55) emploient également après modification un mélangeur destiné à la préparation des triturations homéopathiques.

WEBSTER (56) place les comprimés dans des tubes de verre qui comportent transversalement une grille métallique de mailles de 12 mesh, permettant la séparation progressive des particules détachées par usure. Les tubes sont soumis pendant deux minutes à des agitations verticales au rythme de 260 à 270 coups/minute.

Enfin, dans des travaux déjà anciens, 1937 et 1945, SPENGLER (57) et (45) avait réalisé des essais de friabilité en plaçant des comprimés dans des récipients de verre soumis à des secousses ou à des retournements répétés.

A l'aide des appareils qui viennent d'être décrits, certains auteurs ont étudié l'influence de quelques facteurs sur la friabilité des comprimés. LANGAUER et STEIGER-TRIPPI (58) ont cherché des relations entre l'humidité du grain, la pression utilisée et la friabilité des comprimés. Avec des grains de faible humidité la friabilité est minimale pour une dureté moyenne des comprimés alors qu'avec des grains humides elle est toujours très faible. Il semble de plus qu'il existe une teneur en eau critique du grain , qui serait la teneur juste suffisante pour obtenir des comprimés peu friables et dont la dureté dépendrait peu de la pression exercée.

Cette dernière notion est reprise par JOACHIM dans sa thèse (59). Selon cet auteur des pourcentages d'humidité croissants entraînent une diminution de l'usure jusqu'à un certain taux (6,5 %) à partir duquel il y a inversion.

Enfin ALBUQUERQUE (54) a déterminé une valeur optimale de compression en dessus et en dessous de laquelle la résistance des comprimés à l'usure est diminuée.

2.3.- TEMPS DE DELITEMENT.-

Le délitement n'est que la désagrégation des comprimés dans un liquide et il ne se traduit par forcément par leur dissolution. Dans cet exposé les termes délitement ou désagrégation seront utilisés indifféremment.

Dans sa thèse récente (1969) : " à propos du délitement des comprimés, étude expérimentale critique in vitro et in vivo" SERRANO (60) compare différents appareils de délitement et expose le principe de ceux retenus par un certain nombre de Pharmacopées.

La Pharmacopée française dans sa huitième édition de 1965 (61) préconise l'emploi d'un vase à précipité de forme haute de 75 mm de diamètre et d'une capacité de 400 ml dans le fond duquel est disposé un cristalliseur sans bec de 50 mm de diamètre et 30 mm de hauteur. Un tamis cylindrique de 65 mm de diamètre et de 95 mm de hauteur dont le fond est constitué d'une toile métallique de mailles de 2mm d'ouverture est introduit dans le vase rempli de 350 ml d'eau à $37 \pm 2^{\circ} \text{C}$. L'essai porte sur 5 comprimés qui sont soumis, par l'intermédiaire du tamis, après les 5 premières minutes à un mouvement vertical de va et vient de 5 cm d'amplitude répété toutes les 2 secondes pendant 30 secondes. Ce cycle d'agitation est renouvelé toutes les 5 minutes jusqu'à " dissolution " ou désagrégation des comprimés.

Le Codex indique que les comprimés normaux doivent se dissoudre ou se désagréger en moins de 45 minutes, les comprimés enrobés en moins de deux heures, s'il demeure après ce temps un résidu sur le tamis, il doit être mou et sans noyau. Cette technique est maintenant automatisée grâce à un appareil conçu dans le laboratoire de Pharmacie Galénique Industrielle de la Faculté de Pharmacie de Paris (62).

La Pharmacopée allemande, DAB 7 de 1964 (63) préconise l'emploi d'une fiole conique de 100 ml contenant 50 ml d'eau, soumise à un mouvement circulaire toutes les 2 minutes durant 15 minutes puis alors seulement toutes les 5 minutes. L'essai pour les comprimés à dissoudre avant ingestion se fait à $20 \pm 3^{\circ} \text{C}$, les comprimés devant se déliter en moins de 5 minutes. Pour les comprimés à avaler l'essai est fait à $37 \pm 1^{\circ} \text{C}$, le temps de délitement doit être inférieur à 15 minutes. Des précisions sont données pour les comprimés perlinguaux, sublinguaux et buccaux.

La 5ème édition de la Pharmacopée belge (64) fait utiliser un cristallisateur de 3 cm de haut à la surface duquel est tendu un tissu dont les mailles mesurent 3 mm. Ce premier cristallisateur est placé dans un second plus grande capacité contenant de l'eau à 20°C . L'essai porte sur 5 comprimés placés sur le tissu de façon qu'ils soient recouverts de 1 cm d'eau. Le temps de délitement doit être inférieur à 5 minutes.

La Pharmacopée britannique de 1968 (65) préconise un tube de verre ou de matière plastique de 80 à 100 mm de long, de diamètre interne 28 mm et externe 30 à 31 mm, dont la partie inférieure est munie d'un disque de toile métallique non attaquant par la rouille correspondant à un tamis N° 10 (1,676 mm d'ouverture de maille).

Le tube est plongé dans un volume d'eau, à une profondeur de 15 cm et à une température de 35 à 39° C. Il est soumis à un mouvement de va et vient uniforme sur une distance de 75 mm, répété au rythme de 30 mouvements/minute. L'essai porte sur 5 comprimés et le temps de délitement doit être inférieur à 15 minutes pour les comprimés ordinaires et à 1 heure pour les comprimés enrobés.

La Pharmacopée espagnole de 1954 (66) ne préconise aucun appareillage particulier mais indique simplement que 3 comprimés placés dans de l'eau à 37° C en début d'opération et soumis à une agitation lente doivent se désagréger en moins de 15 minutes.

La technique de la Pharmacopée helvétique (67) est assez proche de celle de la Pharmacopée allemande. Elle consiste à placer un seul comprimé dans 50 ml d'eau maintenus à 37° C contenus dans une fiole conique de 100 ml agitée de temps en temps. Le délitement doit se produire en moins de 15 minutes.

Pour la Pharmacopée italienne de 1965 (68), l'essai est également assez proche de celui de la Pharmacopée allemande. Un comprimé est placé dans un flacon de 100 ml contenant 50 ml d'eau à 37° C mais dont la température n'est pas maintenue constante. Le type d'agitation est sommairement précisé : elle doit être faite deux fois par minute sans que le comprimé heurte les parois du flacon. Le temps de délitement doit être inférieur à 15 minutes.

Le test de la Pharmacopée de l'U.R.S.S de 1961 (69) ne se distingue du précédent que par l'agitation qui doit être lente et répétée une ou deux fois par seconde.

L'essai ne porte également que sur un seul comprimé, mais il est recommencé 3 fois. Les comprimés nus doivent se déliter en moins de 10 minutes, les comprimés enrobés en moins de 30 minutes.

La Pharmacopée des Etats Unis de 1970, U.S.P. XVIII (70) reprend l'appareil décrit dans l'édition précédente. Il est constitué par six tubes de verre de $7,75 \pm 0,25$ cm de longueur et 21,5 mm de diamètre interne, leur base est constituée par un tamis de 10 mesh (environ 1,651 mm d'ouverture de maille). Ils sont disposés verticalement autour d'un axe. Un disque de plexiglass de densité 1,18, de 21 mm de diamètre et 9,5 mm d'épaisseur, pesant 3,35 g, dont les bords sont découpés de 5 perforations de 2 mm de diamètre est placé dans chaque tube au dessus du comprimé. L'ensemble plongeant dans l'eau à 37° C est soumis à 30 ± 2 mouvements verticaux de 5 à 6 cm d'amplitude par minute. Les temps de délitement peuvent être variables suivant les comprimés.

SCHROETER (71) utilisant cet appareil pose la question de l'intérêt réel des disques, leur présence masquant dans certains cas des différences de temps de délitement.

Enfin l'appareil et les conditions décrites par la Pharmacopée internationale (72) sont absolument identiques à ceux de la Pharmacopée britannique.

Le tableau I comparant les techniques décrites par les différentes Pharmacopées est emprunté à la thèse de SERRANO (60).

Pharmacopée	Milieu	Température	Agitation	Nombre de Comprimés	Exigences
Française	eau	$37 \pm 2^{\circ} \text{C}$	normalisée	5	Comprimés nus 45 mn max. Comprimés enrobés 2 h max.
Allemande	eau	$37 \pm 1^{\circ} \text{C}$	non normalisée	non précisé	Temps variable suivant chaque variété.
Belge	eau	20°C	aucune	5	Temps inférieur à 15 mn.
Britannique	eau	$35 - 39^{\circ} \text{C}$	normalisée	5	Comprimés nus 15 mn max. Comprimés enrobés 60 mn mx.
Espagnole	eau	37°C au départ	non normalisée	3	Temps inférieur à 15 mn.
Helvétique	eau	37°C	non normalisée	1	Temps inférieur à 15 mn.
Italienne	eau	37°C au départ	normalisée	1	Temps inférieur à 15 mn.
U.R.S.S	eau	37°C au départ	normalisée	1 3 fois	Comprimés nus 10 mn max. Comprimés enrobés 30 mn max.
U.S.A	eau	$35 - 39^{\circ} \text{C}$	normalisée	6	Temps variable suivant chaque variété.
Internationale	eau	$35 - 39^{\circ} \text{C}$	normalisée	5	Comprimés nus 15 mn max. Comprimés enrobés 60 mn max.

Tableau I.- Comparaison des essais de délitement de quelques Pharmacopées
(60).

Un certain nombre d'autres appareils et de techniques sont décrits dans la littérature. Seuls quelques uns sont cités.

L'appareil de DINI et SAVOIA (46) est constitué par quatre paniers de toile métallique disposés parallèlement à un axe vertical selon une circonférence de 4,5 cm de diamètre. Ces paniers ont 2 cm de diamètre, 3 cm de haut et leur fond forme un angle de 45° avec la paroi. L'ensemble placé dans un récipient de 16 cm de diamètre et 7 cm de haut contenant 1 litre d'eau à 37° C, est plongé de 2 cm au dessous de la surface de l'eau et tourne à 18 tours/minute.

MELANDRI (73) décrit un appareil dans lequel les comprimés placés sur un support poreux sont soumis au passage continu du liquide de délitement régulièrement réchauffé et entraîné par une pompe péristaltique. Les résultats sont, d'après l'auteur, semblables à ceux obtenus avec l'appareil de la Pharmacopée des Etats-Unis. Cet appareil est assez voisin de celui décrit par MARSHAL (74) et qui est utilisé pour les essais de dissolution que nous verrons plus loin.

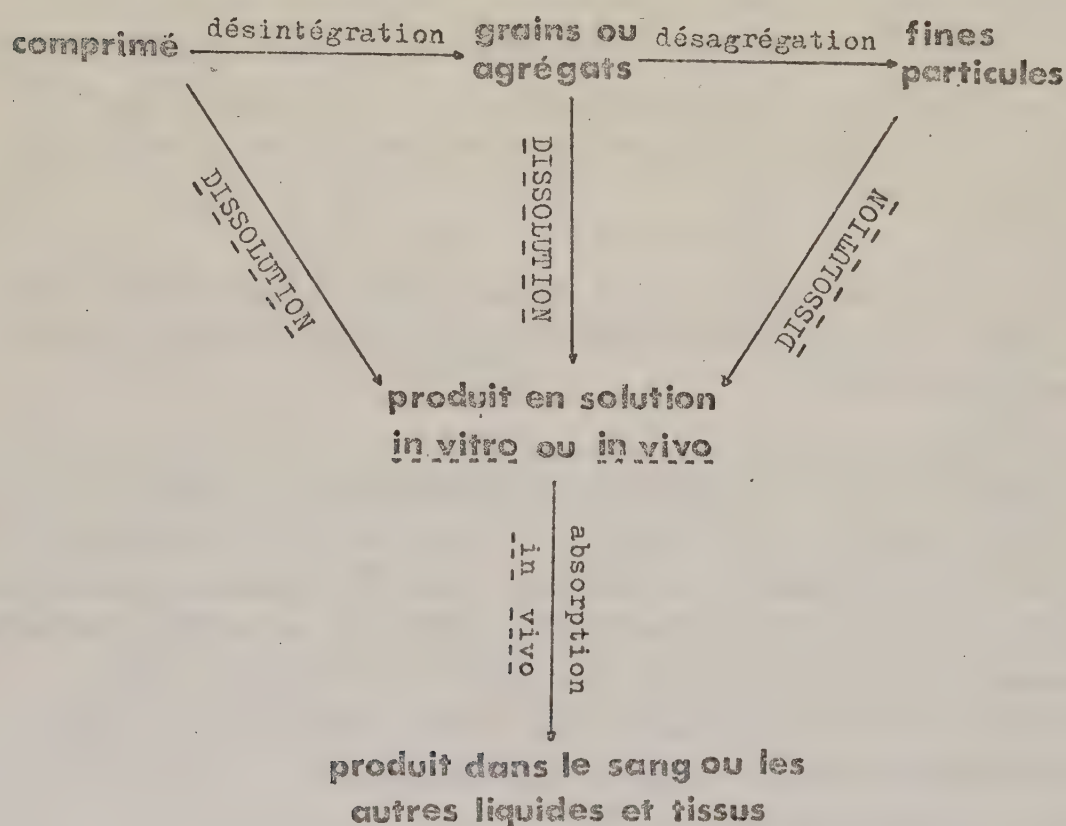
ROLAND (75) fait une étude de la morphologie du délitement, il distingue ainsi trois types de délitement: macrogranulaire, microgranulaire et micronisé.

FORLANO et CHAVKIN (76) étudient l'influence de la taille des grains sur le temps de délitement des comprimés et constatent qu'il passe par un ou deux maxima suivant les cas. En outre ils trouvent une relation entre la taille des grains pour une substance déterminée et la vitesse de désintégration. Mais MARKS et SCIARRA (77) travaillant par double compression ne notent aucun rapport entre la taille des grains et le temps de délitement.

DELONCA (51) quant à lui ne trouve pas de proportionnalité entre la " dureté " et le temps de désagrégation.

2-4.- DISSOLUTION DES PRINCIPES ACTIFS A PARTIR DES GRAINS ET DES
COMPRIMES.-

La cinétique de dissolution d'un principe actif n'est pas le reflet de l'évolution du taux sanguin car celui-ci est conditionné par l'absorption du produit. Toutefois la dissolution, qui assure la mise à la disposition de l'organisme du produit, joue un rôle essentiel : c'est ce qui est montré dans le schéma de WAGNER (78).



Il est évident que si la dissolution est trop lente par rapport à l'absorption, elle rendra le produit inefficace en ne lui permettant pas d'atteindre un taux sanguin convenable.

Il faut également rappeler que pour une même forme pharmaceutique et en particulier pour les comprimés, la vitesse de dissolution d'un principe actif donné est extrêmement variable suivant le mode de préparation et n'a pas de rapport direct avec le temps de délitement. Ceci a été très bien mis en évidence par un travail de JACOB et PLEIN (79). Ces auteurs ont étudié 42 lots de comprimés de phénobarbital du commerce et ont trouvé après une heure d'essais de dissolution, des résultats s'échelonnant entre 20 et 100 % de produit dissous. De plus il n'y a aucune corrélation entre ces résultats et les temps de délitement déterminés selon la méthode de la Pharmacopée américaine.

WAGNER (80) dresse un tableau des facteurs affectant le taux de dissolution des produits à partir des comprimés, d'où est extraite la liste suivante.

- Facteurs relatifs aux propriétés physico-chimiques des produits.
 - Facteurs affectant la solubilité.
 - . Polymorphisme.
 - . Etat amorphe et solvatation.
 - . Acidité libre, alcalinité libre, formation de sels.
 - . Complexation, solutions solides, eutectiques.
 - . Taille des particules.
 - . Surfactifs.
 - Facteurs affectant la surface disponible pour la dissolution.
 - . Taille des particules.
 - . Variables dues à la fabrication.
- Facteurs relatifs à la composition et au mode de fabrication.
 - . Quantité et type de diluant ou autres adjuvants, tels que les sels neutres.
 - . Mode de fabrication.
 - . Taille des grains et distribution des tailles.
 - . Quantité et type de délitant, et, méthode d'incorporation.
 - . Quantité et type de surfactifs (s'il y en a), et, méthode d'incorporation.
 - . Force et vitesse de compression.
- Facteurs dûs à l'environnement de la forme pharmaceutique.
 - . Humidité durant la fabrication.
 - . Conditions du stockage (conservation).
 - . Age.

Ces travaux font ressortir l'intérêt des essais de dissolution lors d'une mise au point, mais la nature même du test est importante non seulement pour la valeur que l'on peut lui accorder mais aussi pour la comparaison des résultats. Ainsi BARDET (81) fait une revue des facteurs physico-chimiques influençant les processus de dissolution tandis que WAGNER (80) note les différentes variables qui dans les tests peuvent influencer la valeur des taux de dissolution :

- . Intensité d'agitation, vitesse et type d'écoulement des liquides et facteurs géométriques.
- . Gradient de concentration, c'est-à-dire différence entre la concentration du produit à saturation et celle déjà existante.
- . Composition du milieu de dissolution, le pH, la force ionique, la viscosité, la tension superficielle... qui sont très importants sont déterminés par la composition du milieu.
- . Température du milieu de dissolution.

L'importance de l'ensemble du problème a amené ce même auteur à réaliser une importante bibliographie sur le sujet (82).

HERSEY (83) dans une étude récente a tenté de classer la plupart des méthodes de détermination du taux de dissolution in vitro. C'est sa classification qui est reprise pour l'exposé des principales techniques utilisées. Notons dès maintenant qu'un certain nombre d'entre elles n'ont été appliquées qu'aux substances pures (84) alors que d'autres sont également valables pour les formes pharmaceutiques élaborées (granulés et comprimés notamment) (85).

Parmi les premiers travaux sur la dissolution, le plus important est sans doute celui de NOYES et WHITNEY (86) qui étudièrent la cinétique de dissolution de l'acide benzoïque et proposèrent l'équation suivante :

$$\frac{d x}{d t} = C (S - x)$$

dans laquelle : S est la solubilité de la substance (ou la concentration de sa solution saturée), x la concentration au temps t et C une constante qui dépend de la surface ($C = k s$).

PARROT et HIGUCHI (87) travaillant également sur l'acide benzoïque ont présenté des théories physico-chimiques (tenant compte de l'agitation et de la température) permettant de déterminer les taux de dissolution.

Parmi les principaux facteurs influant sur la dissolution des produits se trouvent l'agitation et la concentration du produit dans le milieu de dissolution. Ce sont eux qui déterminent la classification adoptée :

- . Méthodes sans agitation et sans renouvellement du milieu de dissolution.
- . Méthodes avec agitation et sans renouvellement du milieu de dissolution
- . Méthodes avec agitation et avec renouvellement du milieu de dissolution.

Les principales techniques sont représentées dans la figure 2.

Méthodes sans agitation et sans renouvellement du milieu de dissolution.-

NELSON (88) colle un comprimé sur un support d'aluminium, relié au bras d'une balance, de sorte qu'une seule face du comprimé soit en contact avec le liquide de dissolution (figure 2 a). Le comprimé doit être extrêmement dur pour ne pas se désintégrer. La température est maintenue constante et pour annuler les effets d'une augmentation de la concentration du soluté, seuls les 30 à 40 premiers milligrammes de perte sont mesurés en utilisant un grand volume de solvant.

LEVY (89) place le comprimé dans un support acrylique inséré dans le bouchon d'un flacon de 25 ml contenant le liquide de dissolution et maintenu à 37 ° C en position renversée (figure 2 b.).

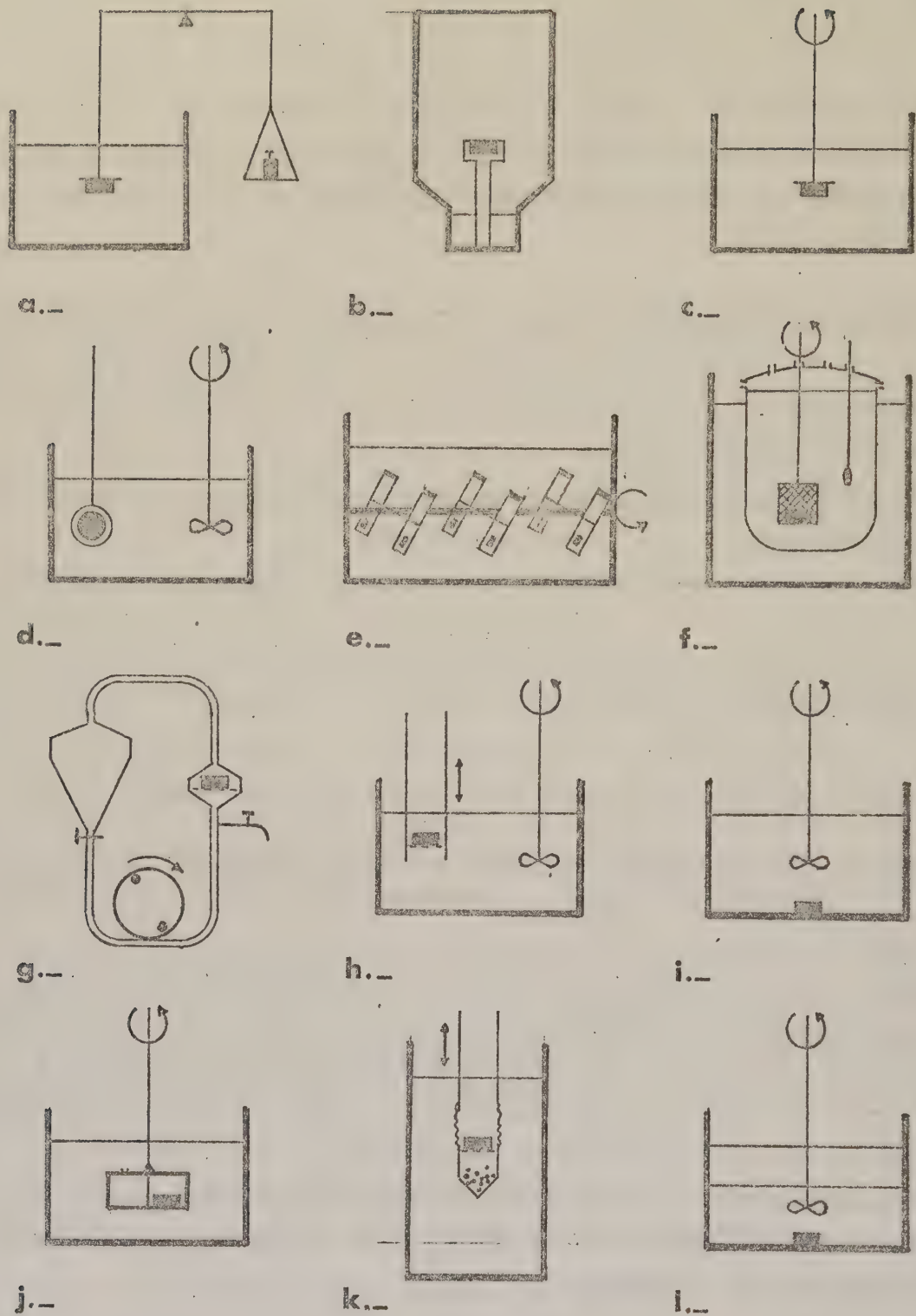


Figure 2.- Méthodes d'étude de la dissolution.

Méthodes avec agitation sans renouvellement du milieu de dissolution.-

Des méthodes voisines de la précédente mais dans lesquelles le support du comprimé est placé sur un axe tournant (disques tournants figure 2 c) sont décrites par LEVY et SAHLI (90). LEVY et TANSKI (91) et WOOD (92). MILOSOVICH (93) utilise une méthode dans laquelle le comprimé placé dans sa matrice est maintenu en position fixe par rapport à un agitateur (figure 2 d)

SOUDER et ELLENBOGEN (94) préconisent l'emploi de " bouteilles tournantes " (figure 2 e). Il s'agit de flacons de 90 ml, disposés perpendiculairement à un axe horizontal grâce à des pinces qui les maintiennent par leur milieu. Les flacons renferment 60 ml de liquide de dissolution. L'ensemble, qui plonge dans un bain à 37° C, tourne à 40 tours par minute. Cet appareil est utilisé par KRUEGER et VLIET (95) qui le préfèrent à l'appareil de délitement de l'U.S.P parfois utilisé pour les essais de dissolution. Ces auteurs notent cependant qu'il peut être nécessaire de changer la vitesse de rotation qui est trop rapide. LEVY (89) trouve également cette méthode trop violente.

L'appareil décrit dans le second supplément du National Formulary XII (96) est très semblable au précédent, sa vitesse peut varier de 6 à 50 tours/minute.

Le National Formulary XIII (97) décrit un autre type d'appareil de dissolution constitué d'un récipient fermé d'un couvercle. Ce dernier comporte quatre sorties par lesquelles passe un agitateur auquel est fixé une nacelle de forme définie dont les parois et le fond sont constitués d'un tamis de 40 mesh (0,370 mm) un thermomètre et un dispositif permettant d'opérer des prélèvements de liquide. La nacelle qui, par l'intermédiaire de l'agitateur, est reliée à un moteur et peut tourner à la vitesse de 25 à 200 tours/minute plonge dans 900 ml de liquide de dissolution. L'ensemble est placé dans un bain thermostaté à 37° C (figure 2 f). L'essai qui se fait normalement sur un comprimé, doit être répété six fois.

L'appareil utilisé par PERNAROWSKI (98) est très voisin. Une pompe permet de plus un recyclage permanent du liquide (et éventuellement son changement) .

A la dix huitième édition de l'U.S.P. figure un appareil de dissolution (70) fonctionnant sur le même principe que celui du National Formulary, la seule différence notable est que la nacelle en acier inoxydable n'est équipée d'un tamis que sur le fond.

MARSHAL et BROOK (74) emploient un appareil proche de celui que MELANDRI et GIULI (73) utilisent pour le délitement. Le comprimé est placé sur un support poreux et est continuellement lavé par le liquide de dissolution dont une pompe péristaltique assure le cyclage. Le liquide peut être maintenu à une température constante par un système de réchauffement sur le circuit (figure 2 g).

La méthode dite des " tubes oscillants " (99) est utilisée par de nombreux auteurs parmi lesquels LEVY et GUMTOW (100). Elle consiste en général à utiliser un tube pour délitement du type de celui préconisé par la Pharmacopée britannique. Sur la toile métallique qui en constitue le fond est placé un comprimé le tube est soumis à des oscillations verticales dans le liquide de dissolution dont l'homogénéité est assurée par un agitateur (figure 2 h). Diverses modifications peuvent être effectuées.

La dernière méthode décrite dans cette série est celle du " béccher " que LEVY et HAYES (101) ont mise au point les premiers.

Il s'agit d'un vase à précipité en pyrex de 400 ml, placé dans un bain maintenu à $37 \pm 0,1^{\circ} \text{C}$. Un agitateur à 3 pales de 5 cm de diamètre en polyéthylène plonge à 27 mm du fond et tourne à 59 tours par minute. Le vase contient 250 ml de liquide de dissolution (figure 2i). La vitesse de rotation est telle que les particules de poudre ne sont pas dispersées dans tout le liquide mais s'agglomèrent au centre du fond du béccher sur une surface de 1 à 2 cm². L'importance de la vitesse d'agitation est bien soulignée par LEVY (89). Celui-ci avec des comprimés radioopaques montre en effet qu'in vivo les comprimés après leur délitement dans l'estomac, ne sont pas soumis à une agitation violente; in vitro l'agitation doit donc simplement servir à homogénéiser les concentrations dans le soluté de dissolution. LEVY montre d'autre part (102) que les taux d'absorption de plusieurs types commerciaux d'aspirine déterminés par excrétion urinaire, sont proportionnels aux taux de dissolution déterminés par la méthode du béccher. MITCHELL et SAVILLE (103) utilisant cette même méthode constatent eux aussi l'influence de l'agitation.

Méthodes avec agitation et renouvellement du liquide de dissolution:

Un grand nombre de ces méthodes font appel à des membranes de dialyse.

MARLOWE et SHANGRAW (104) emploient une cellule en matière plastique équipée d'une membrane de dialyse. De chaque côté de la membrane se trouvent 15 ml d'eau, deux comprimés sont placés d'un même côté de la membrane. La cellule tourne à 15 tours/minute dans un bain à 37° C (figure 2 j).

La dissolution est suivie par des prélèvements faits à des intervalles de temps réguliers du côté dépourvu de comprimés. GANDERTON (105) décrit également une cellule de dissolution.

KROGERUS (106) remplace la cellule de dissolution par un tube de verre dont une hauteur de 3 cm est constituée par une membrane de dialyse. Ce tube rempli de 10 ml d'eau plonge dans 240 ml d'eau contenus dans une éprouvette de 250 ml et est soumis à 30 oscillations verticales par minute d'une amplitude de 5 cm (figure 2 k).

Dans ces méthodes les interprétations sont rendues délicates par le changement du coefficient de diffusion qui se produit au cours de l'essai. Cette difficulté peut être surmontée par le renouvellement du liquide de dissolution. C'est ce qui est réalisé par BARZILAY et HERSEY qui font d'ailleurs suivre cette opération d'un dosage automatique (107) et (108). L'automatisation des dosages a été réalisée par d'autres auteurs utilisant différents appareils pour dissolution, parmi eux il est possible de signaler SCHROETER et WAGNER (109) ainsi que RICHTER (110).

Il faut également citer dans le même groupe de méthodes celle de GIBALDI et FELDMAN (111) qui consiste à tirer parti du coefficient de partage du produit dissous en faveur d'un solvant organique plus léger que le milieu de dissolution et dans lequel se concentre progressivement le produit à étudier (figure 2 l).

A l'aide des méthodes qui viennent d'être décrites, de nombreux auteurs ont cherché les relations existant entre différents facteurs et la vitesse de dissolution du principe actif. Les travaux les plus importants concernent l'influence de la taille des particules. Au cours d'étude de dissolution FINHOLT (112) constate qu'une augmentation de la taille des particules, à l'intérieur des grains étudiés entraîne une diminution du taux de dissolution et qu'il en est de même d'une augmentation de la taille des grains. Il constate également que les comprimés ont une vitesse de dissolution supérieure à celle des grains ayant servi à leur fabrication (113) et (114). Il faut noter que dans certains cas les comprimés peuvent avoir une vitesse de dissolution supérieure à celle de la poudre d'origine, mais il s'agit là de cas d'espèce.

LEVY (115) étudiant des comprimés préparés par double compression constate l'importance de la taille du grain. La dissolution croît avec la diminution de taille des grains mais cependant pas de façon proportionnelle. Il note également qu'une augmentation de la précompression entraîne un accroissement du taux de dissolution, ceci étant probablement dû à la rupture des grains les plus durs en particules plus petites de plus grande surface spécifique ou à la liaison plus facile des grains les moins résistants (préparés par une compression moins forte) pendant la compression définitive.

L'influence de la force de compression ou de la dureté, sur la vitesse de dissolution a fait l'objet de diverses études, mais les résultats ne permettent pas de tirer de conclusions générales. Ainsi HUBER et CHRISTENSON (116) ne trouvent pas de différence sensible pour les taux de dissolution en fonction de la dureté. GANDERTON (105) constate une diminution de la dissolution avec une augmentation de la pression suivie d'une stabilisation rapide vers 800 kg. POLDERMAN et BRAAKMAN (117) dans la zone des très faibles pressions (200 à 500 kg.) remarquent que la vitesse de dissolution du principe actif augmente avec la pression exercée. Au delà de 500 kg la vitesse diminue pour atteindre un plateau à partir de 1500 kg environ.

2-5.- SURFACE SPECIFIQUE ET POROSITE.-

D'après GUYER et BÖHLEN (118) la microstructure des produits peut être définie par trois valeurs : la surface spécifique, la taille des pores et leur volume total, ces deux dernières valeurs constituant la porosité.

La surface spécifique comprend la surface interne et la surface externe des produits. La surface interne (parois des capillaires d'un grain) est de beaucoup la plus grande; ainsi dans le cas de la silice, à une surface externe de 1 cm^2 peut correspondre une surface interne de 100 m^2 .

Les pores sont essentiellement caractérisés par leur section, c'est à dire leur rayon d'ouverture, et par leur volume total dans l'intervalle étudié.

Diverses méthodes ont pour but la mesure de la surface spécifique ou de la porosité. Elles peuvent être classées, ainsi que l'a fait une Commission de la Société de Chimie Analytique de GRANDE BRETAGNE (119) suivant le principe de mesure :

- . Perméabilité au passage d'un fluide, liquide ou gazeux.
- . Adsorption;
- . Absorption de radiations.
- . Examen optique.

Les mesures optiques ne s'appliquent qu'à des particules distinctes et sont plutôt des méthodes de détermination de taille de particules.

Les méthodes par absorption de radiations (rayons X) s'appliquent à des produits chimiquement homogènes. Dans le cas des rayons X, l'absorption est en relation directe avec la masse du produit. Ces techniques sont utilisées conjointement à une centrifugation et s'appliquent à des particules non agglomérées.

Les méthodes par adsorption et par perméabilité au passage d'un fluide nous intéressent plus car elles sont applicables à des produits plus ou moins agglomérés et en particulier aux granulés et aux comprimés.

Dans le cas de la perméabilité, il peut s'agir de perméabilité soit à un liquide, soit à un gaz. La mesure de la surface spécifique dépend de relations existant entre la vitesse de passage du fluide, la pression, la viscosité du fluide, la densité et la surface spécifique de la poudre et la porosité de la couche de poudre étudiée.

L'équation exprimant cette relation dérive des travaux de KOZENY (120) et de CARMAN (121) elle se rapporte à l'écoulement d'un produit visqueux dans un capillaire de section non cylindrique :

$$u = \frac{m^2}{k_o \eta} \frac{dP}{dL}$$

u est la vitesse de l'écoulement, η la viscosité du fluide, dP/dL le gradient de pression et k_o une constante dépendant de la forme de la section. Il faut tout de suite remarquer que c'est la perméabilité du lit de poudre qui est mesurée et que la surface spécifique n'aura de valeur qu'en fonction de la relation utilisée et en particulier de la valeur de k_o . Ces méthodes permettent des comparaisons utiles entre différents échantillons du même produit, mais des résultats anormaux sont obtenus avec des produits dont la taille et la forme des particules sont très dispersées.

Cette technique est employée par GANDERTON et SELKIRK (122) qui utilisent soit un flux liquide : méthode de CARMAN (123), (124), (125) et (126), soit un flux gazeux : méthode de LEA et NURSE (127).

Les méthodes par adsorption permettent la mesure des surfaces spécifiques du diamètre et de la répartition des pores, elles reposent sur la détermination d'isothermes d'adsorption et de désorption de différents gaz en particulier l'azote. Dans certains cas particuliers l'argon, le krypton ou des carbures tel que le butane, peuvent être utilisés.

Le principe de la mesure de la surface spécifique, qui repose sur les travaux de BRUNAUER, EMMETT et TELLER (128) consiste à mesurer le volume de gaz neutre adsorbé sous forme de couche monomoléculaire à la surface du produit.

Ce volume dépend de la pression, de la température et de la surface de l'adsorbant. La détermination se fait donc à température constante pour une série de pressions partielles; il s'agit généralement de la température de liquéfaction du gaz utilisé.

Lors de l'adsorption, au fur et à mesure de l'augmentation de la pression partielle, la surface des pores est progressivement recouverte de molécules de gaz. Il a été montré que pour une pression relative de 0,25 à 0,30, il y a formation d'une couche monomoléculaire.

La figure 3 présente un exemple d'isotherme d'adsorption et de désorption.

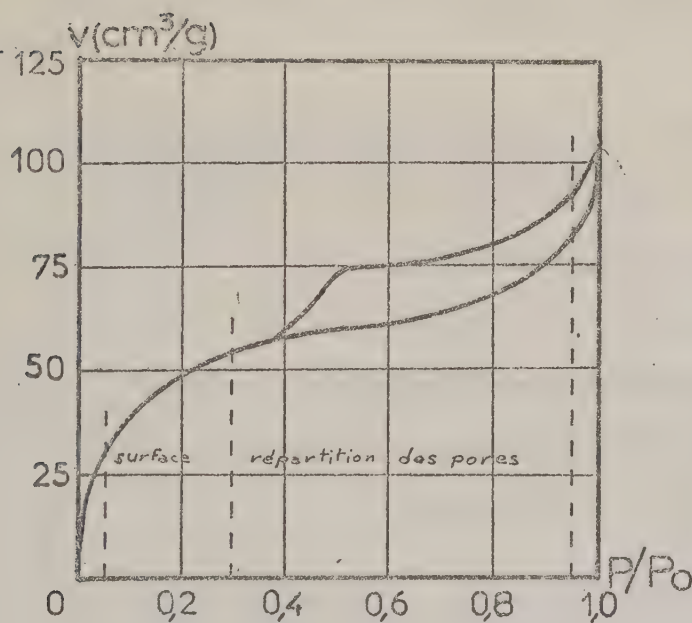


Figure 3.- Exemple d'isotherme d'adsorption

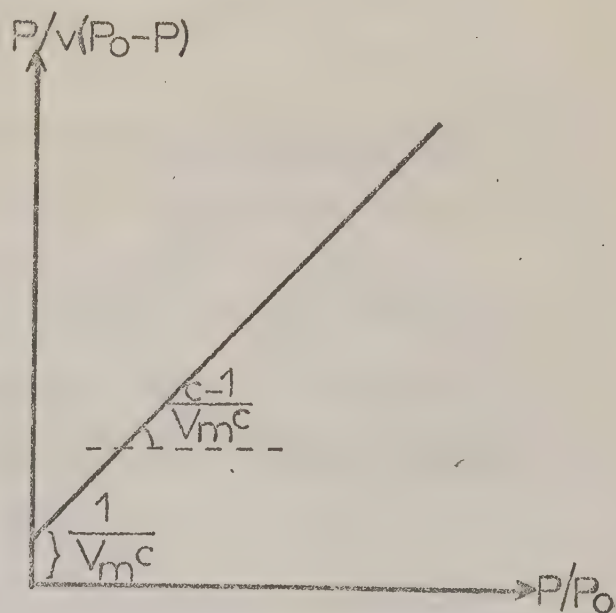


Figure 4.- Représentation graphique de $P/v(P_0 - P)$ en fonction de P/P_0

Après saturation de la couche monomoléculaire le volume de gaz adsorbé est donné par l'équation B.E.T de BRUNAUER, EMMETT et TELLER.

$$\frac{P}{v (P_o - P)} = \frac{1}{V_m c} + \frac{(c - 1)}{V_m c} \cdot \frac{P}{P_o}$$

où P = pression partielle à l'équilibre du gaz utilisé.

P_o = pression saturante du gaz sur le produit adsorbant à la température de l'expérience.

v = volume total de gaz adsorbé.

V_m = volume de gaz adsorbé formant la monocouche.

c = constante représentant l'énergie d'adsorption (différence entre chaleur d'adsorption et chaleur de liquéfaction du gaz).

La représentation $\frac{P}{v (P_o - P)}$ en fonction de $\frac{P}{P_o}$ est une droite de pente $\frac{c - 1}{V_m c}$ et dont l'interception avec l'ordonnée

représente $\frac{1}{V_m c}$ (figure 4).

Le calcul de V_m et son remplacement dans l'équation suivante permet de calculer la surface spécifique :

$$S_s = \frac{V_m S_o}{W}$$

dans laquelle S_s : surface spécifique

S_o : surface recouverte par une molécule d'azote adsorbée en monocouche

W : poids de l'échantillon.

La répartition des tailles des pores d'un produit peut être déduite de l'interprétation de l'isotherme de désorption d'un gaz au voisinage de sa température de liquéfaction (adsorption physique) en tenant compte de la condensation capillaire.

Pour un abaissement donné de pression relative le volume d'adsorbat libéré est la somme de deux termes :

- . évacuation des pores de dimension donnée (loi de KELVIN)
- . évaporation B.E.T. sur toute la surface libre du solide.

L'application de la loi de KELVIN permet le calcul du rayon r' du capillaire interne se désorbant à la pression P :

$$r' = - \frac{2\sigma V_m}{RT} \left(\frac{1}{\text{Log } P/P_0} \right)$$

dans laquelle σ = tension superficielle de l'adsorbat liquide à la température de l'expérience

V_m = volume molaire de l'adsorbat liquide

R = constante des gaz parfaits

T = température absolue

P_0 = pression de liquéfaction de l'adsorbat à la température de l'expérience.

La répartition de la taille des pores peut être calculée par l'interprétation des isothermes d'adsorption - désorption B.E.T. Suivant la forme des pores, diverses méthodes sont préconisées.

BARRET (129) propose une méthode correspondant à des pores cylindriques et INNES (130) à des pores plats (feuillets). Les calculs de répartition de pores sont longs et fastidieux et divers auteurs donnent des programmes pour calculatrices électroniques, notamment CLEMENT (131) et JOLY (132).

La détermination de la répartition des pores ne prend en considération que des pores de taille inférieure à 200 Å.

Cette limite a conduit à chercher des méthodes complémentaires. L'une d'elles utilise la pénétration du mercure sous pression et elle est fondée sur le fait que la pénétration dans des pores de différentes grosseurs est en rapport directe avec la pression exercée sur le mercure. L'équation de WASHBURN $R = - \frac{\sigma \cos \theta}{k_p} (\frac{\circ}{\text{Å}})$ prend en considération la tension de surface σ du mercure et l'angle de mouillage θ , celui-ci dans certaines limites, est dépendant du matériel poreux, mais pour des mesures comparatives on peut admettre qu'il est de 140° . Pour une pression de 760 mm de mercure, celui-ci pénètre dans des pores dont le rayon est de 75.000 Å. Si la pression augmente, les pores plus petits sont progressivement remplis et pour 1000 atmosphères les pores de 75 Å sont atteints. Pour les pores plus gros il est possible d'opérer sous dépression.

HIGUCHI (133) fut un des premiers auteurs à comprendre l'intérêt des déterminations " statiques " dans le domaine des comprimés, notamment celui de la mesure de la porosité et de la surface spécifique. Il utilise d'abord un simple picnomètre avec un liquide ne dissolvant pas les comprimés, puis rapidement un picnomètre à hélium.

Il mesure ainsi la densité vraie qu'il compare à la densité apparente pour connaître la porosité. Pour la surface spécifique HIGUCHI emploie la méthode B.E.T. (134).

Il constate ainsi que lors de la compression il y a d'abord augmentation rapide de la surface spécifique puis après passage par un maximum une diminution plus ou moins rapide selon les produits (134) et (135). L'auteur étudie également la relation existant entre la surface spécifique et la porosité (135) et note que pour les comprimés étudiés la surface spécifique est maximale pour une porosité égale à environ 10 %. Ces différents résultats sont représentés sur les figures 5 et 6.

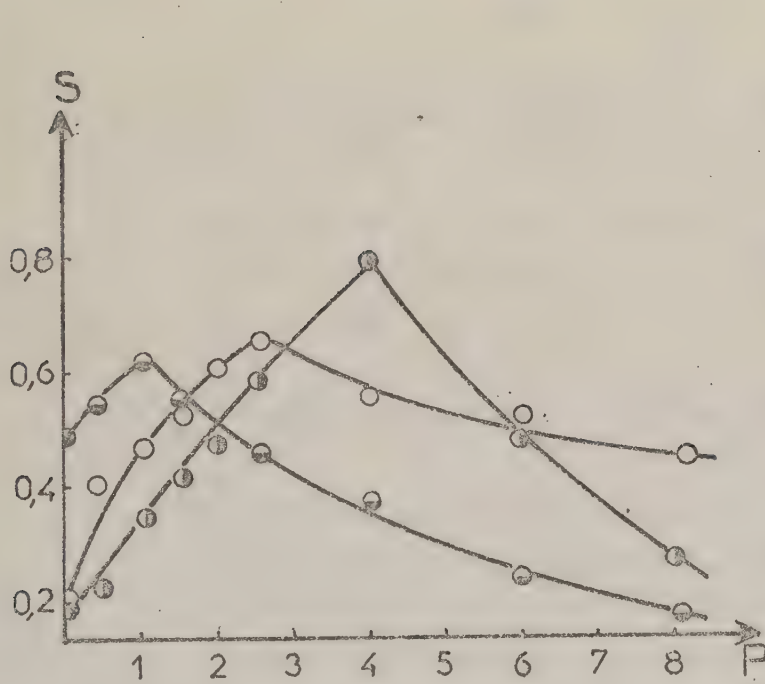


Figure 5.- Influence de la pression sur la surface spécifique.

S surface spécifique en m^2/g
P pression en livres 10^3

- acide acétylsalicylique
- ◐ lactose
- mélange acide acétylsalicylique et lactose

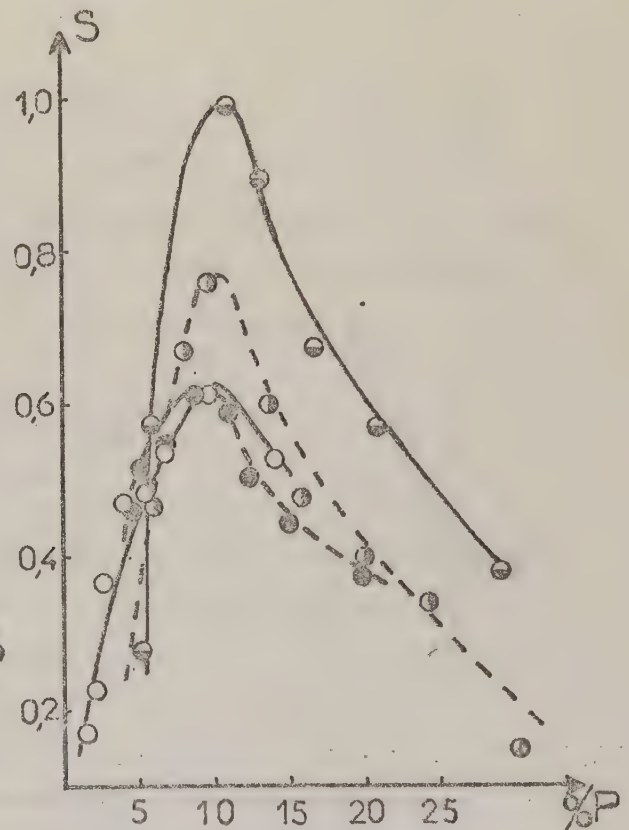


Figure 6.- Relation entre surface spécifique et porosité

S surface spécifique m^2/g
% P pourcentage de porosité

- sulfadiazine
- acide acétylsalicylique
- ◐ lactose
- mélange acide acétylsalicylique et lactose

Ils indiquent qu'en début de compression il y a formation continue de nouvelles surfaces par fragmentation des particules primaires. Ensuite se produit l'adhésion interparticulaire et la surface spécifique diminue.

Des déterminations de la surface spécifique réalisées également suivant la méthode B.E.T. par ARMSTRONG et GRIFFITHS (136) montrent pour la phénacétine et le dextrose la présence de deux maxima lors de l'augmentation de la pression (figures 7 et 8). Le second maximum correspondrait à une réaction élastique des comprimés et en tout cas à un décalottage.

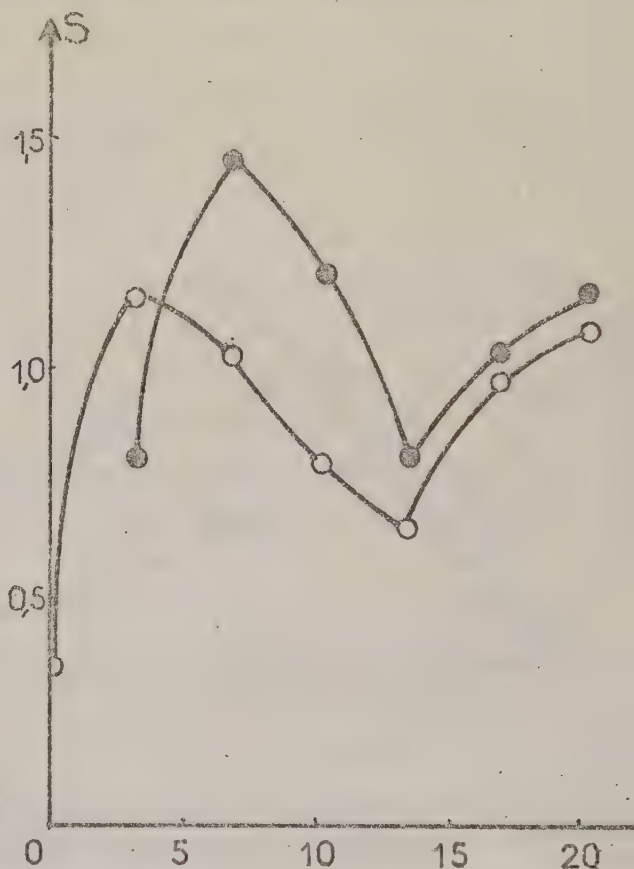
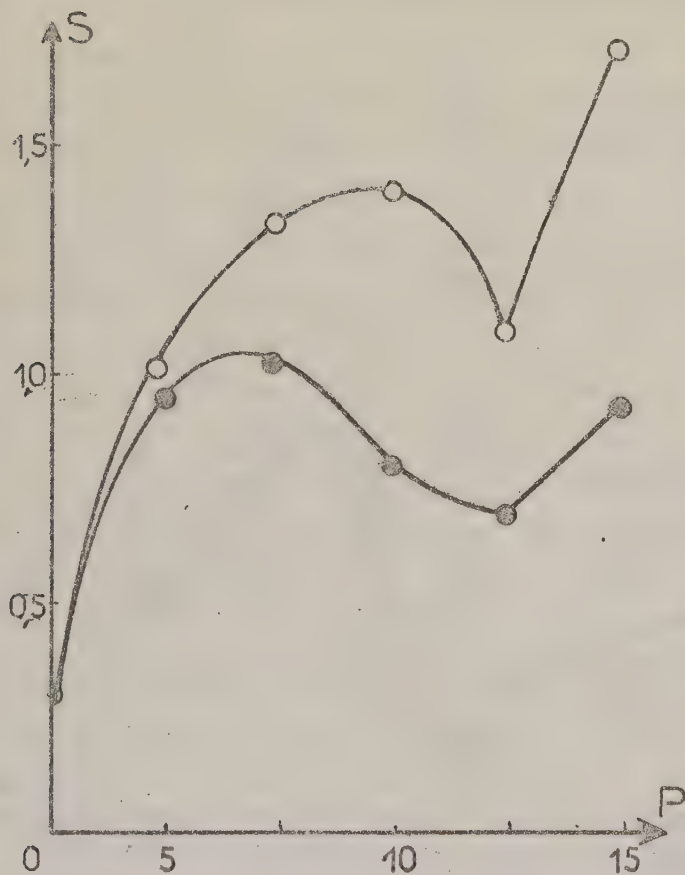


Figure 7.- Influence de la pression sur la surface spécifique (phénacétine)
S surface spécifique m^2/g
P pression $MN m^2$
○ humidité du produit 0 %
● humidité du produit 2,5 %

Figure 8.- Influence de la pression sur la surface spécifique (dextrose).
S surface spécifique m^2/g
P pression $MN m^2$
○ humidité du produit 0 %
● humidité du produit 2,5 %

TRAVAUX PERSONNELS

1.- TRAVAUX SUR LES GRAINS.-

Les travaux se sont déroulés de la façon indiquée et ils ont eu pour but l'étude de l'influence du mode de fabrication sur les caractères d'un grain de sulfanilamide.

L'examen a porté sur les facteurs suivants :

- Appareillage (type de granulateur) utilisé pour la préparation du grain et granulométrie. Ces deux paramètres ont été étudiés simultanément et les résultats sont rapportés dans le même chapitre.
- Humidité résiduelle du grain.
- Concentration en liant du liquide de mouillage.

1.1.- INFLUENCE DE L'APPAREILLAGE (TYPE DE GRANULATEUR) ET DE LA GRANULOMETRIE.-

Au cours de ce travail il a été procédé à deux types de comparaisons.

Comparaison d'un grain pressé et d'un grain secoué.

Le premier a été préparé à l'aide d'un granulateur rotatif, le second à l'aide d'un granulateur oscillant. Afin d'obtenir des résultats plus significatifs les deux grains ont été préparés à partir de la même masse.

Comparaison des différentes granulométries obtenues à partir d'un même granulé. Cette étude a été faite à la fois pour le granulé pressé (137) et pour le granulé secoué.

1.1.1.- PARTIE EXPERIMENTALE.-

La formule du grain et les essais sont évidemment les mêmes pour les deux types de grains. Seul le mode de préparation diffère quelque peu.

.1.1.1.- FORMULE.-

Sulfanilamide - - - - -	1000 g
Amidon de pomme de terre- - - - -	250 g
Empois d'amidon de pomme de terre à 10 %- - -	250 g

La formule du grain décrite dans ce chapitre est celle qui a servi de base à l'ensemble du travail. Elle est à dessein aussi simple que possible. En dehors du sulfanilamide elle ne comporte qu'un seul constituant l'amidon de pomme de terre.

Dès maintenant il faut souligner que tout au long de cette thèse il a été fait appel à un sulfanilamide appartenant au même lot de fabrication (spectre I R, figure 9).

Cette précaution était indispensable en raison des différences de faciès (forme cristalline) apparaissant d'un lot à l'autre (figure 10) et à cause de l'existence de plusieurs polymorphes décrits notamment par ALLEAUME (138).

Le sulfanilamide étant présent en très grande proportion dans la formule, l'utilisation de diverses qualités aurait rendu aléatoire l'interprétation de certains résultats, en particulier ceux concernant la vitesse de dissolution.

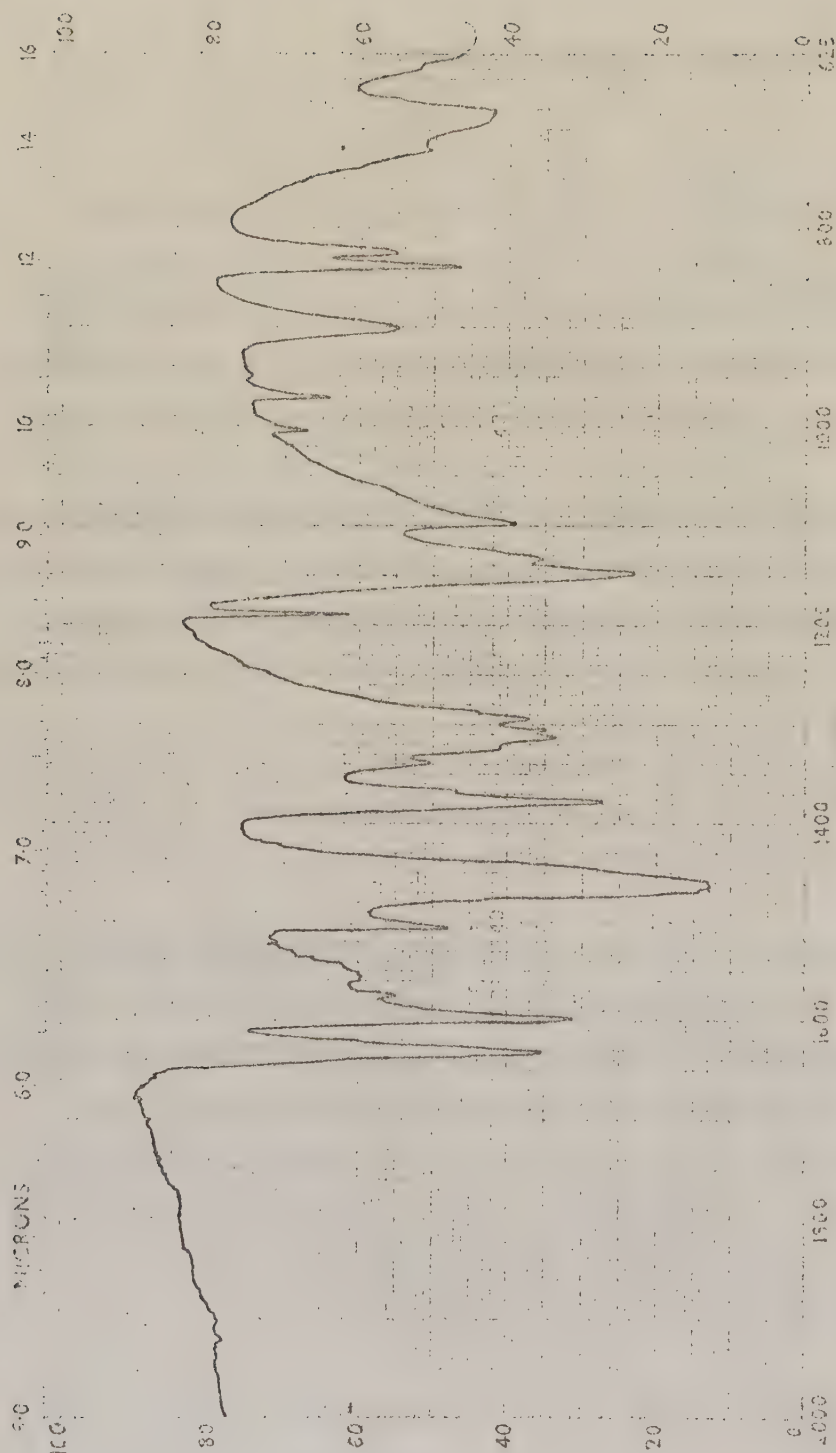
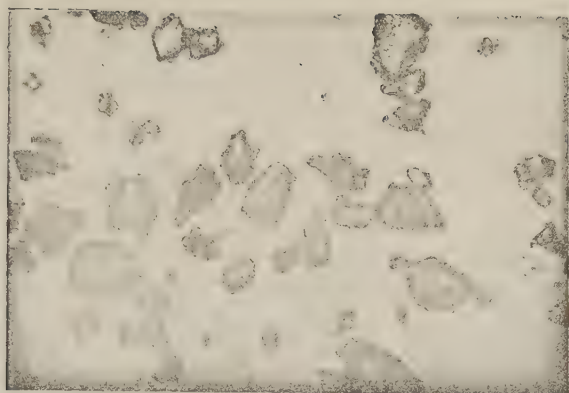
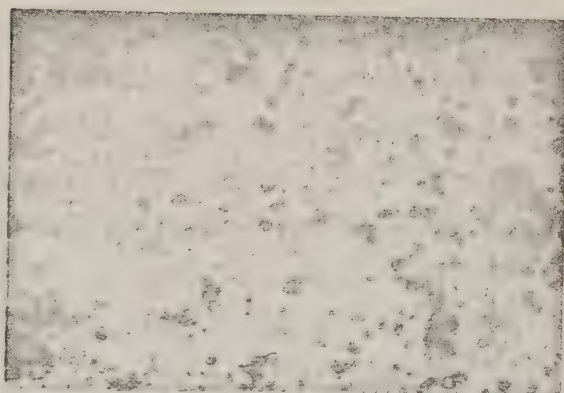
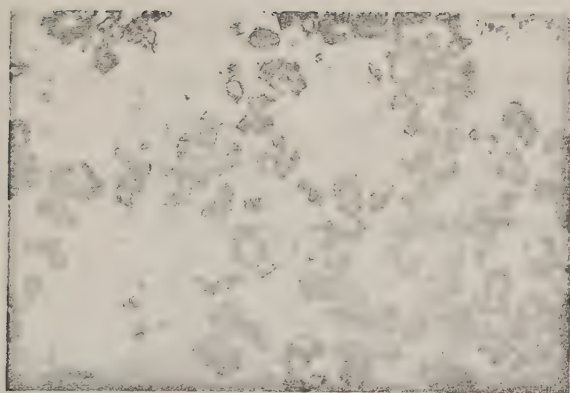


Figure 9.- Spectre I R du sulfanilamide utilisé.



✓ Sulfanilamide utilisé



Autres lots de sulfanilamide

Figure 10. -- Aspect microscopique de divers lots
de sulfanilamide ($G = 32$).

1.1.1.2.- FABRICATION DES GRAINS ET SEPARATION DES GRANULOMETRIES.-

1.1.1.2.1.- GRAIN PRESSE.-

Mélange et mouillage. 1000g de sulfanilamide et 250 g d'amidon de pomme de terre ont été mélangés pendant 5 minutes dans un mélangeur HANAU (modèle D H 252 - 4 D). Le mouillage par 250 g d'empois d'amidon a été réalisé dans le même mélangeur et le malaxage a été maintenu également pendant 5 minutes.

Granulation . La granulation a été effectuée à l'aide d'un granulateur rotatif INDOLA muni d'une grille N° 2.

Séchage. Le séchage a été réalisé à l'aide d'un séchoir automatique à lit fluidisé AEROMATIC AG. Il a toujours été effectué dans des conditions telles que l'humidité résiduelle du grain (mesurée à l'aide d'une balance à humidité CENCO) soit égale à 2,5 %. Avec les quantités de produit précédemment indiquées le séchage doit être poursuivi 20 minutes à une température de 40° C. Lorsque les quantités sont plus grandes la durée du séchage doit être modifiée en conséquence.

Broyage et séparation des granulométries.-

Le granulé obtenu est broyé dans un granulateur oscillant ERWEKA type F.G.S muni d'une grille de maille de 1 mm. Il est ensuite passé sur un jeu de tamis TAMISOR mais le système de vibration automatique n'est pas mis en oeuvre. En effet avec ce procédé les vibrations sont inégalement réparties à la surface de chaque tamis et il apparaît des amas de "fines" en certains endroits.

Un tamisage manuel répété le plus exactement possible pour chaque fabrication donne des résultats plus satisfaisants. Il faut à ce sujet noter le très récent article de VIALARD - GOUDOU sur le tamisage (139).

J'aurais d'ailleurs l'occasion de noter que quelques résultats en apparence contradictoires sont probablement dus à la présence de fines dans certains intervalles granulométriques, obtenus par tamisage automatique. Le tamisage permet de séparer les granulométries suivantes : inférieure à $315\ \mu$, de 315 à $400\ \mu$, de 400 à $630\ \mu$, de 630 à $800\ \mu$ et de 800 à $1000\ \mu$.

1.1.2.2.- GRAIN SECOUE.-

Comme il a été dit précédemment le grain secoué a été préparé à partir de la même masse (même lot de fabrication) que le grain pressé. La seule différence porte sur le mode de granulation. Celle-ci a été réalisée à l'aide d'un granulateur oscillant ERWEKA type F.G.S muni d'une grille de maille de 2 mm.

Il faut en outre noter qu'à quantités de produit égales, il faut, pour obtenir la même humidité, sécher le granulé secoué nettement plus longtemps que le granulé pressé.

1.1.1.3.- DESCRIPTION DES ESSAIS.-

Les essais suivants ont été réalisés :

→ Sur les granulés avant broyage :

.. Aspect macroscopique.

→ Sur les granulés broyés :

.. Analyse granulométrique.

→ Sur chacune des granulométries séparées à partir des grains pressés et secoués :

.. Aspect microscopique (sur une seule granulométrie).

.. Angle de repos.

.. Vitesse d'écoulement.

.. Volume apparent.

.. Vitesse de dissolution du principe actif in vitro.

.. Porosité et surface spécifique (sur une seule granulométrie

1.1.1.3.1.- ASPECT MACROSCOPIQUE DES GRANULES.-

Celui-ci est observé à l'oeil nu ou à la loupe binoculaire immédiatement après la granulation ainsi qu'après séchage.

1.1.1.3.2.- ASPECT MICROSCOPIQUE.-

L'observation est réalisée sur des grains de granulométrie équivalente, c'est à dire après broyage et tamisage.

1.1.1.3.3.- ANALYSE GRANULOMETRIQUE.-

Celle-ci est réalisée dans les mêmes conditions que la séparation des granulométries précédemment décrite. Elle est donc faite par tamisage manuel sur des quantités de l'ordre de 1 kg.

1.1.1.3.4.- ANGLE DE REPOS.-

Cette mesure est pratiquée à l'aide d'un appareil composé d'une trémie contenant le grain et qui repose sur une gouttière vibrante. Le grain tombe lentement et régulièrement sur une surface plane circulaire de 6 cm de diamètre. Il se forme un cône dont l'angle de la base (α) peut être calculé en utilisant la formule suivante

$$\text{tg } \alpha = \frac{H}{R}$$
, H étant la hauteur du cône et R le rayon de la surface circulaire c'est à dire de la base du cône. Cet angle, comme il a déjà été dit, est fonction des frictions interparticulaires, sa détermination doit permettre d'apprécier l'aptitude des particules d'un grain à glisser les unes sur les autres.

1.1.1.3.5.- VITESSE D'ECOULEMENT.-

Cette détermination est faite avec l'appareil ERWEKA G D T A. Celui-ci est constitué par un entonnoir vibrant relié à une cellule photoélectrique. Une quantité déterminée de grain (50 g) est placée dans l'entonnoir. L'ouverture d'un clapet obturant l'entonnoir se fait simultanément à la mise en route de la vibration. Dès que le grain s'écoule et passe devant la cellule photoélectrique, un compteur au dixième de seconde se met en marche et s'arrête dès que le grain est entièrement écoulé.

Cet essai permet d'apprécier, en dehors des frictions interparticulaires, celles qui interviennent entre un grain et une paroi métallique. Il renseigne donc sur la facilité avec laquelle le grain s'écoule à l'intérieur de la trémie et de la chambre de compression d'une machine à comprimer.

1.1.1.3.6.- VOLUME APPARENT.-

La mesure est effectuée à l'aide d'un voluménomètre de tassement ENGELSMAN correspondant à la norme AFNOR T 30.042 (35) ou DIN 53.194 (36). L'appareil se compose d'une éprouvette cylindrique de 250 ml, dans laquelle sont placés 100 g de grain. L'éprouvette est soumise au mouvement d'un arbre à came et subit ainsi des chutes répétées de 3 mm de hauteur provoquant le tassement du grain. La lecture du volume occupé par le grain se fait après remplissage puis après 1250 tassements. Il convient normalement de vérifier que 1250 nouveaux tassements n'entraînent pas de modification du volume supérieure à 1 ml (ce qui ne s'est jamais produit dans les essais décrits).

La capacité de tassement représente la diminution de volume pour cent après tassement.

1.1.1.3.7.- VITESSE DE DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF IN VITRO .-

La méthode utilisée est assez proche de celle dite du bécher de LEVY et HAYES (101). 2,5 g de grain (ce qui correspond à 2 g de sulfanilamide) sont placés dans un vase à précipité de 2 litres rempli d'eau déminéralisée, maintenue à 25° C et agitée par un microthermostat BUHLER. L'agitateur est situé à 10 cm du fond du vase et il est constitué par un disque plat de 44 mm de diamètre tournant à environ 2000 tours par minute.

Des prélèvements sont faits après deux, cinq, dix, quinze, vingt, vingt cinq et trente minutes à travers un filtre de verre fritté. Le sulfanilamide dissous est dosé par la méthode de BRATTON et MARSCHALL (140). Cette méthode plus particulièrement applicable aux milieux biologiques consiste à traiter la solution de sulfanilamide, en milieu trichloracétique, par le nitrite de sodium, puis après repos par le sulfamate d'ammonium et enfin après un nouveau repos par le dichlorhydrate de naphtyl éthylène diamine. L'intensité de la coloration rosée à rouge violacée qui se développe est lue au spectrophotomètre à 540 mμ . Cette méthode qui nécessite une dilution importante de la prise d'essai se prête très bien aux dosages successifs nécessaires pour suivre une cinétique de dissolution. De plus dans le cas d'une étude de l'absorption du sulfanilamide elle pourrait s'appliquer et rendre les résultats directement comparables à ceux obtenus in vitro.

1.1.3.8.- POROSITE ET SURFACE SPECIFIQUE.-

La porosité est déterminée à l'aide d'un porosimètre à pression de mercure CARLO ERBA modèle 70, équipé d'un dilatomètre type B M 3 avec un porte échantillon de 21 mm de diamètre et 95 mm de hauteur muni d'un capillaire de 3 mm. Les mesures sont faites sur des prises d'essai d'environ 300 mg.

La surface spécifique est mesurée par la méthode B.E.T sur un appareil STROHLEIM - AERAMETER par adsorption d'azote à la température de l'azote liquide. Les produits n'ont pas été dégazés, des études préliminaires ayant montré que les différents traitements possibles (dégazage sous vide, dégazage à l'azote à température ambiante ou à 40° C) étaient sans incidence sur les résultats, à la précision de la méthode et de l'appareillage.

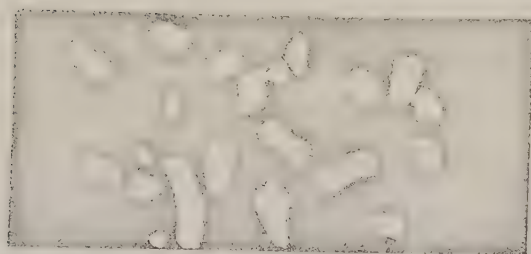
La détermination ayant surtout un but comparatif il n'a pas été tenu compte du volume des produits dans l'ampoule de mesure, les résultats n'ont donc pas été corrigés en fonction du poids spécifique des produits (constant d'un essai à l'autre).

1.1.2.- EXPOSE DES RESULTATS ET DISCUSSION.-

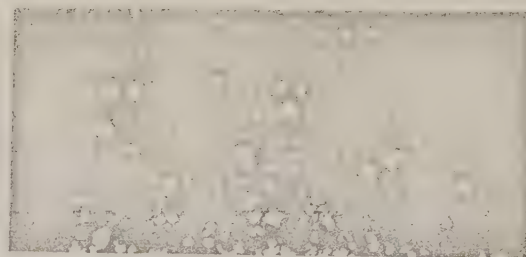
1.1.2.1.- ASPECT COMPARE DES DEUX GRAINS.-

Aspect macroscopique avant broyage (figure 11).

- Le granulé pressé a un aspect vermiculaire assez long(5 mm), sa surface est très irrégulière.
- Le granulé secoué est beaucoup plus court, presque rond, de surface plus régulière mais de granulométrie plus dispersée.



Granulé pressé

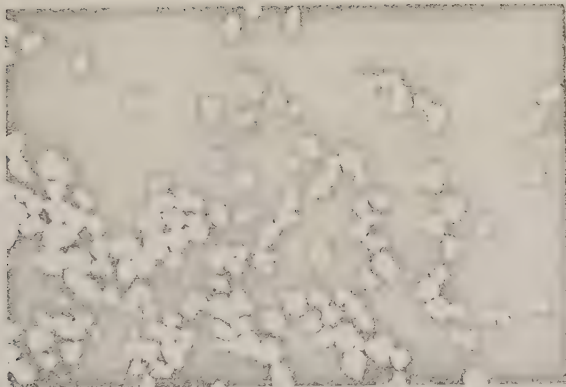


Granulé secoué

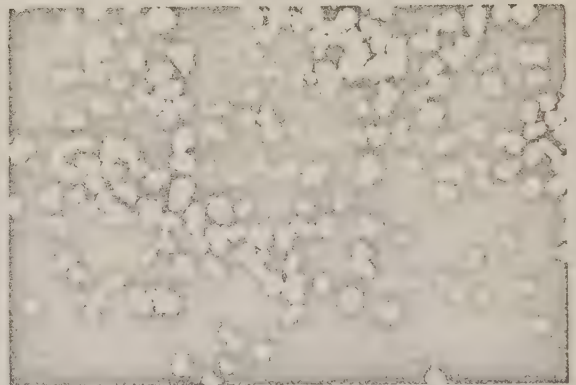
Figure 11.- Aspect macroscopique des granulés pressés et secoués avant broyage.

Aspect microscopique après broyage (figure 12)

Après broyage, les deux grains : pressé et secoué, présentent pour une même granulométrie ($400 - 630\mu$), un aspect assez semblable. Il ne semble pas possible de faire une distinction nette entre les deux qualités de grains en particulier en ce qui concerne leur surface.



Grains pressés



Grains secoués

Figure 12.- Aspect microscopique des grains pressés et secoués de granulométries de 400 à 630μ .

1.1.2.2.- PROPORTIONS RELATIVES DES GRANULOMETRIES.-

Intervalles granulo- métriques	<315 μ	315 à 400 μ	400 à 630 μ	630 à 800 μ	800 à 1000
% des grains <u>pressés</u>	57	9,5	19	11,5	3
% des grains <u>secoués</u>	38,5	13	33,5	12	3

Tableau II.- Grains de sulfanilamide. Pourcentage des diverses granulométries en fonction de l'appareil de granulation.

Les résultats indiqués dans le tableau II sont schématisés dans les figures 13 et 14. Pour le grain pressé la proportion de fines est particulièrement importante alors que pour le grain secoué ce sont les granulométries 315 à 400 et 400 à 630 μ qui prédominent. Ceci peut provenir du fait que les granulés pressés, très longs par rapport aux granulés secoués subissent de plus nombreuses fragmentations lors du broyage. Une différence de structure interne entre les deux granulés est peut être aussi en cause.

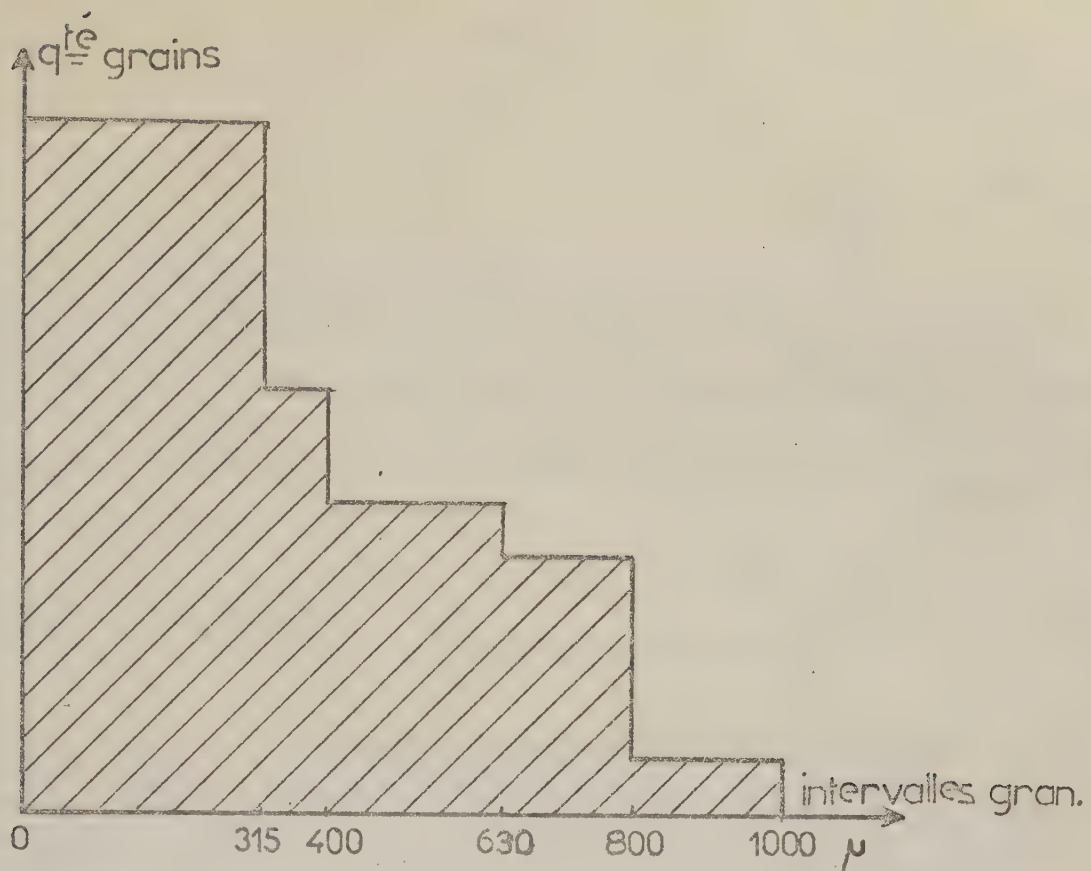


Figure 13.- Répartition granulométrique des grains pressés de sulfanilamide.

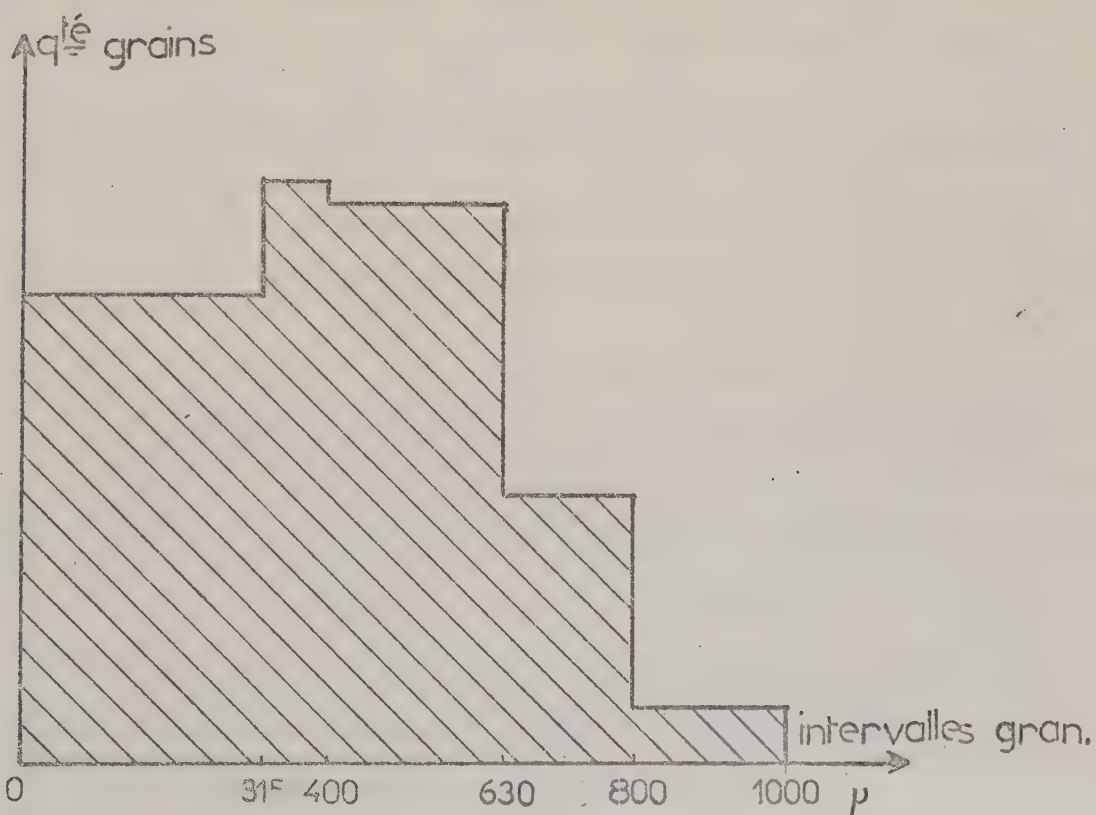


Figure 14.- Répartition granulométrique des grains secoués de sulfanilamide.

1.1.2.3.-ANGLE DE REPOS.-

Intervalles granulométriques	<315 μ	315 à 400 μ	400 à 630 μ	630 à 800 μ	800 à 1000 μ
Angle de repos grains pressés	40°	36° 30'	37° 30'	39°	36° 30'
grains secoués	37°30'	37° 30'	37° 30'	39°	39°

Tableau III.-Grains de sulfanilamide. Valeur de l'angle de repos en fonction de la granulométrie et de l'appareillage

La valeur de l'angle de repos, ainsi qu'il est indiqué dans le tableau III, n'est sensiblement modifiée ni par la granulométrie ni par l'appareillage.

Des essais complémentaires ont été faits sur le grain pressé dont les granulométries inférieures à 315 μ , ont été séparées de la façon suivante :

granulométrie inférieure à 125 μ , comprise entre 125 et 200 μ .
et entre 200 et 315 μ .

Intervalles granulométriques	<125 μ	125 à 200 μ	200 à 315 μ
Angle de repos des grains pressés	44°30'	37°30'	38°30'

Tableau IV.- Grains de sulfanilamide. Valeur de l'angle de repos pour les faibles granulométries.

Ainsi qu'il ressort des résultats du tableau IV, c'est seulement pour la granulométrie la plus faible : inférieure à 125μ , que la valeur de l'angle de repos se trouve augmentée. Ce résultat est en bon accord avec ceux de PARROTT (9) KANENIWA (21) et (22) et JONES et PILPEL (20) qui trouvent une valeur critique aux environs de 100μ (50 à 160μ).

1.1.2.4.- VITESSE D'ÉCOULEMENT.-

Intervalles granulométriques	$< 315 \mu$	315 à 400μ	400 à 630μ	630 à 800μ	800 à 1000μ
Vitesse écoulement grains pressés	17,5	9	6,5	5,5	4,5
grains secoués	21	10,5	8	6	5,5

Tableau V.- Grains de sulfanilamide. Vitesse d'écoulement en fonction de la granulométrie et de l'appareillage (en g/s).

Les résultats indiqués dans le tableau V permettent de constater que la vitesse d'écoulement augmente lorsque la taille des grains diminue et ceci de façon d'autant plus sensible que les grains sont plus fins.

Il semble que la vitesse d'écoulement soit légèrement plus grande pour les grains secoués, ainsi qu'il ressort de la figure 15.

Ce résultat est en accord avec celui de RIDGWAY (10) qui note que les particules les plus proches de la sphère sont celles qui présentent la meilleure fluidité.

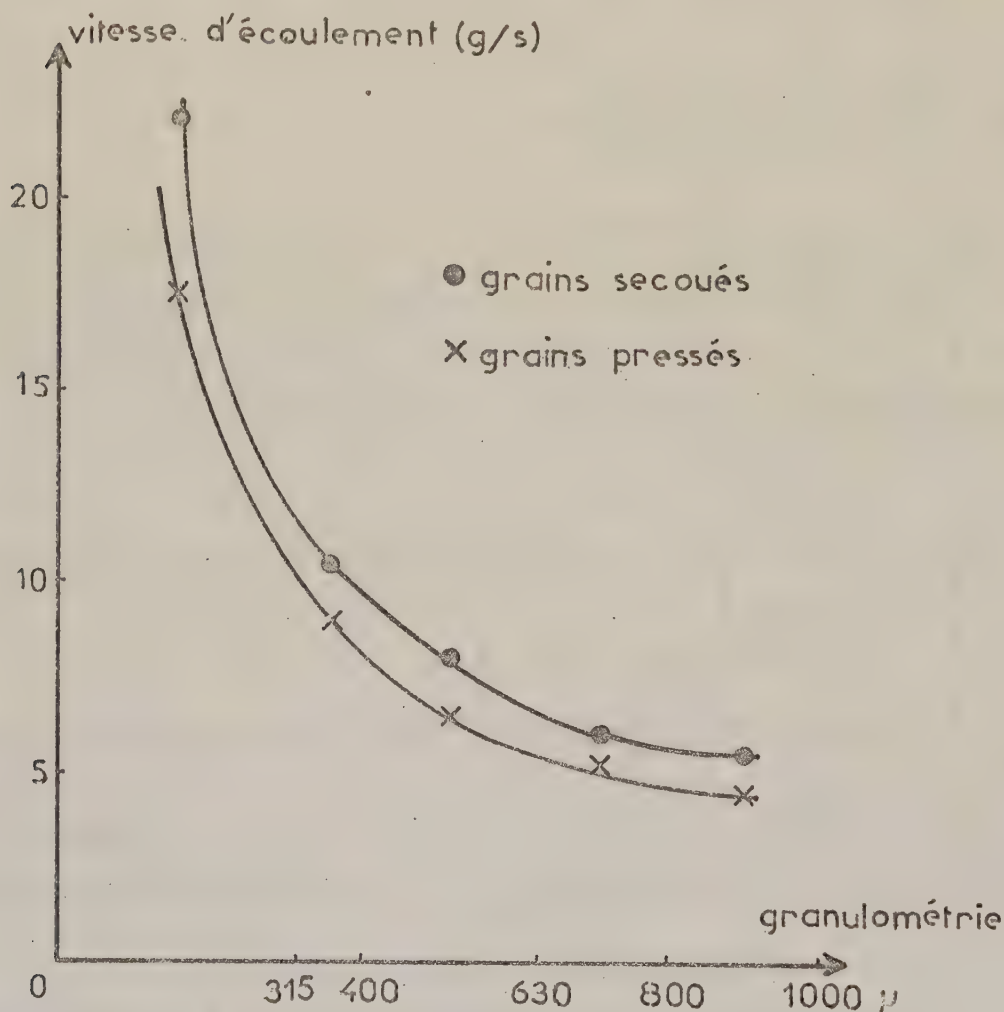


Figure 15.- Grains de sulfanilamide.
Vitesse d'écoulement en fonction de la granulométrie et de l'appareillage.

Il faut rappeler que les valeurs indiquées ont été obtenues en préparant les deux grains à partir de la même masse. Diverses expériences ont montré que ce point est essentiel pour effectuer une comparaison valable entre les deux types de granulations. Il l'est en particulier pour éviter les erreurs dues à des différences dans le mouillage.

Il faut souligner également que les granulométries doivent être séparées très soigneusement et dans les mêmes conditions pour les deux grains. Ainsi qu'il a déjà été signalé le tamisage par vibrations automatiques, ne sépare pas parfaitement les fines et peut de ce fait conduire à des résultats très différents car une petite quantité de fines suffit pour améliorer considérablement la fluidité des grains. A titre indicatif le tableau VI donne les résultats obtenus pour une fabrication de grains pressés dont les granulométries ont été séparées par tamisage automatique. Il est possible d'y remarquer la valeur anormalement élevée trouvée pour la granulométrie comprise entre 315 et 400 μ .

Intervalles granulo- métriques	<315 μ	315 à 400 μ	400 à 630 μ	630 à 800 μ	800 à 1000 μ
Vitesse d'écoulement des grains pressés	17,5	20	8	6,5	5,5

Tableau VI. Grains de sulfanilamide. Vitesse d'écoulement en fonction de la granulométrie (en g/sec).

Les mesures dont les résultats sont indiqués dans les tableaux V et VI ont été réalisées normalement en faisant vibrer l'entonnoir d'écoulement. Lorsque les essais sont faits sans vibrations, les résultats sont différents. Les grains les plus gros continuent à s'écouler avec la même vitesse mais les grains de taille inférieure à 315μ ne s'écoulent plus.

L'écoulement est alors maximal pour la granulométrie $315 - 400\mu$. Ceci est en accord avec les résultats de JONES et PILPEL (27) selon qui l'écoulement passe par un maximum pour une granulométrie donnée.

1.1.2.5.-VOLUME APPARENT.-

Intervalles granulo- métriques	$< 315\mu$	$315\text{à}400\mu$	$400\text{à}630\mu$	$630\text{à}800\mu$	$800\text{ à }1000\mu$
Grain <u>pressé</u> Vol.app. avant et après tassement	183-141	215-187	223-197	224_204	212-208
Capacité de tassement	23,5	13	11,55	8,9	11,3
Grain <u>secoué</u> Vol.app. avant et après tassement	173-141	198-174	204-180	210-192	211-191
Capacité de tassement	18,3	12,1	11,7	8,57	9,4

Tableau VII.- Grains de sulfanilamide. Volume apparent en ml
(avant et après tassement) et capacité de
tassement en fonction de la granulométrie et
de l'appareillage.

Ainsi qu'il ressort du tableau VII, le volume apparent diminue en même temps que la granulométrie, tandis que la capacité de tassement augmente, exception faite dans les deux cas pour les granulométries les plus importantes : comprises entre 800 et 1000 μ

Le volume apparent est généralement plus faible pour les grains secoués aussi bien avant qu'après tassement, indiquant que ces grains sont plus denses et plus compacts que les grains pressés.

La capacité de tassement est sensiblement la même pour ces deux grains quelle que soit la granulométrie.

Il est intéressant de remarquer que pour les deux sortes de grains, le volume des fines après tassement est le même.

Les remarques qui ont été faites à propos de la vitesse d'écoulement sont valables pour le volume apparent, il n'est possible de comparer les deux grains qu'à la condition de les préparer avec la même masse. En outre les fines doivent être soigneusement éliminées de chaque granulométrie car elles favorisent le tassement à la fois en facilitant le glissement des grains les uns sur les autres et en s'interposant dans les espaces libres.

1.1.2.6.- VITESSE DE DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF IN VITRO

Influence de la granulométrie. L'étude portant sur les cinq granulométries habituelles n'a été réalisée que sur des grains pressés.

Les résultats inscrits dans le tableau VIII, sont schématisés dans la figure 16. En ordonnée figure le pourcentage de sulfanilamide dissous (par rapport au sulfanilamide total contenu dans le grain) et en abscisse , le temps. Les courbes montrent nettement que la vitesse de dissolution croît lorsque la taille des grains diminue.

Temps des prélèvements	2 mn	5 mn	10 mn	15 mn	20 mn	25 mn	30 mn
% sulfanila- mide dissous - sulfanila- mide pur	70	90,5	95	99,5	100	100	100
-grain $< 315 \mu$	81	92,5	95	98,5	100	100	100
-grain 315 à 400 μ	50	75	94	100	100	100	100
-grain 400 à 630 μ	39,5	60	82	94	98	100	100
-grain μ	22	38	55	68	81,5	85	90
-grain 800 à 1000 μ	19	32	49	59	70	75	80

Tableau VIII.- Grains de sulfanilamide (grains pressés). Vitesse de dissolution du principe actif in vitro en fonction de la granulométrie. Les valeurs indiquées correspondent au pourcentage de sulfanilamide dissous.

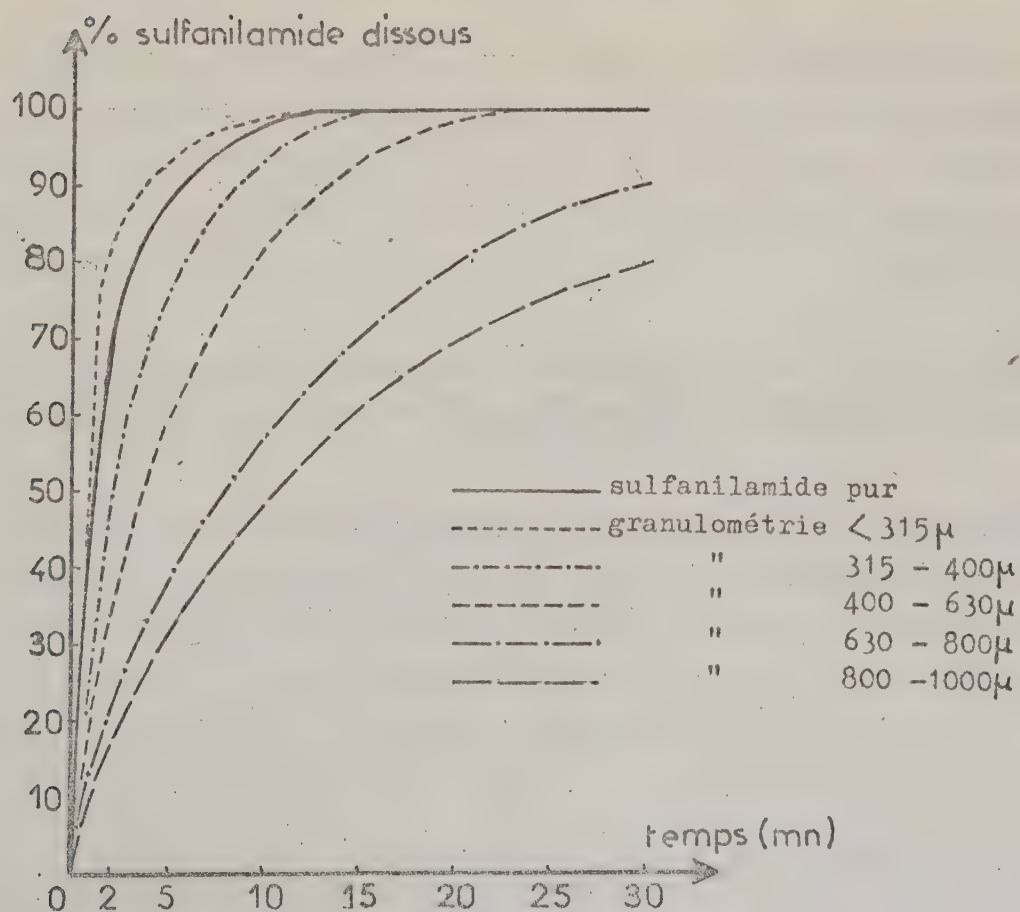


Figure 16.- Grains de sulfanilamide. Vitesse de dissolution du principe actif in vitro en fonction de la granulométrie.

Pour les grains de 630 à 800 μ et de 800 à 1000 μ la dissolution totale du principe actif demande une à plusieurs heures. Pour les grains de taille intermédiaire, elle a lieu entre 15 et 25 minutes. Pour ceux inférieurs à 315 μ , la dissolution est encore plus rapide et la courbe est sensiblement confondue avec celle fournie par le sulfanilamide pur (5 % du sulfanilamide utilisé ont une granulométrie supérieure à 315 μ et 80 % une granulométrie comprise entre 125 et 315 μ). La très légère différence en faveur du grain au début des essais de dissolution est sans doute due au fait que ce dernier se mouille mieux que le sulfanilamide seul.

Influence de l'appareillage..- Les résultats obtenus pour trois granulométries de grain pressé et les trois mêmes de grain secoué sont inscrits dans le tableau IX et représentés dans la figure 17.

Afin d'effectuer une comparaison valable entre les deux grains, le même lot de masse a été utilisé pour leur fabrication, mais il convient de noter que ce lot est différent de celui employé pour la préparation du grain pressé ayant servi à l'étude des granulométries.

Ceci explique les différences qui peuvent apparaître pour le grain pressé entre les résultats des tableaux VIII et IX.

La vitesse de dissolution du sulfanilamide est plus lente à partir du grain secoué que du grain pressé. Ce résultat qui n'est pas sensible pour les fines (granulométrie inférieure à 315 μ) est net pour les granulométries supérieures. Cette constatation est à rapprocher du fait que le grain secoué est plus dense que le grain pressé.

Temps de prélèvements	2 mn	5 mn	10 mn	15 mn	20 mn	25 mn	30 mn
% de sulfanilamide dissous Grains pressés < 315 μ .	75	77,5	94,5	100	100	100	100
Grains pressés 400 à 630 μ .	43	57	76	93	100	100	100
Grains pressés 800 à 1000 μ .	29,5	43	57	69	76	85	87
Grains secoués < 315 μ .	64,5	88	94,5	100	100	100	100
Grains secoués 400 à 630 μ .	35,5	53,5	72	86,5	88	92,5	94,5
Grains secoués 800 à 1000 μ .	30	35,5	49,5	66	78,5	80	81,5

Tableau IX.- Grains de sulfanilamide. Vitesse de dissolution du principe actif in vitro en fonction du mode de granulation.

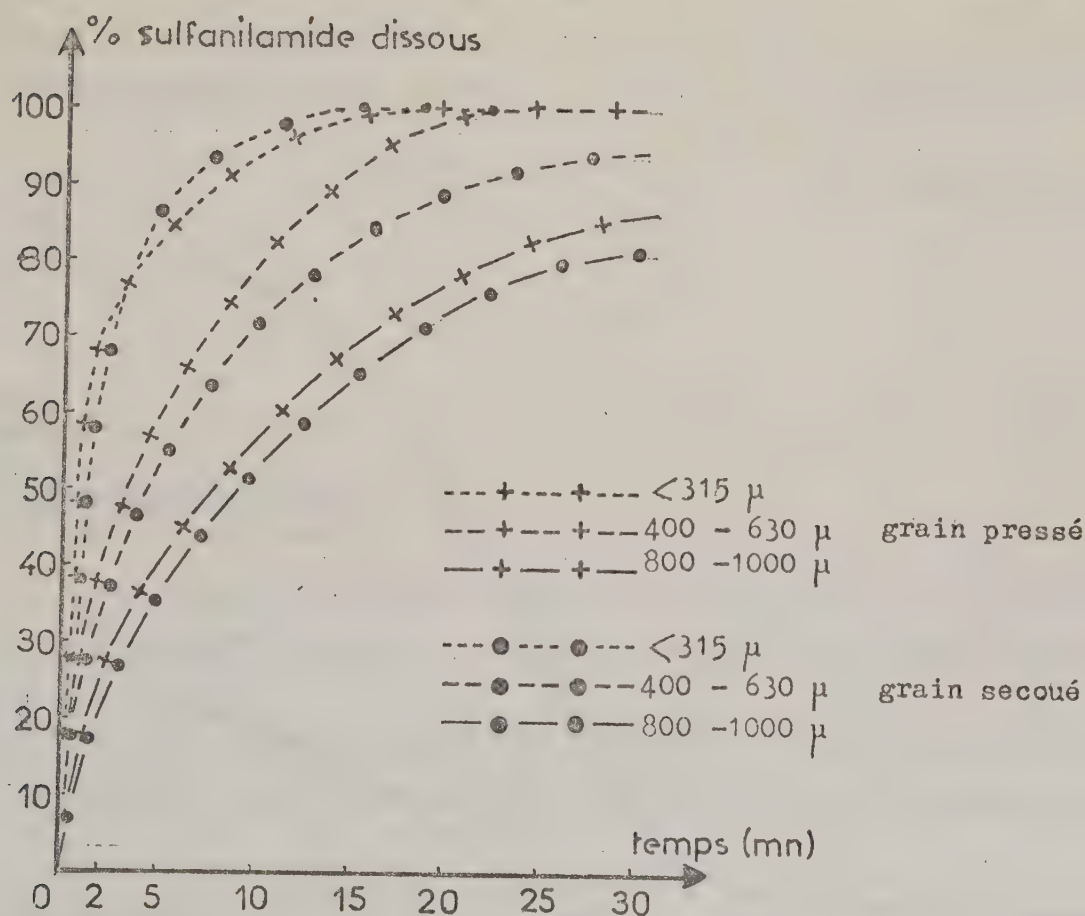


Figure 17.- Grains de sulfanilamide. Vitesse de dissolution du principe actif in vitro en fonction du mode de granulation.

1.1.2.7.-, POROSITE ET SURFACE SPECIFIQUE.-

Ces deux déterminations n'ont été faites que sur des grains de granulométrie comprise entre 400 et 630 μ .

- La détermination du volume total des pores montre que le grain pressé est plus poreux : 0,282ml/g que le grain secoué : 0,234ml/g.
- La distribution des tailles de pores, représentée sur la figure 18, indique que les pores des grains pressés sont plus volumineux que ceux des grains secoués. Dans le premier cas seulement 36 % des pores ont un rayon inférieur à 75.000 Å, alors qu'il y en a 93 % dans le second cas.
- La surface spécifique enfin est légèrement plus importante pour le grain pressé : 0,37 m²/g que pour le grain secoué : 0,34 m²/g.

Ces résultats confirment les constatations faites lors des précédentes déterminations : le grain secoué est plus dense que le grain pressé obtenu à partir de la même masse et ceci se traduit notamment par un volume apparent plus faible et une vitesse de dissolution du principe actif plus lente dans le cas du grain secoué.

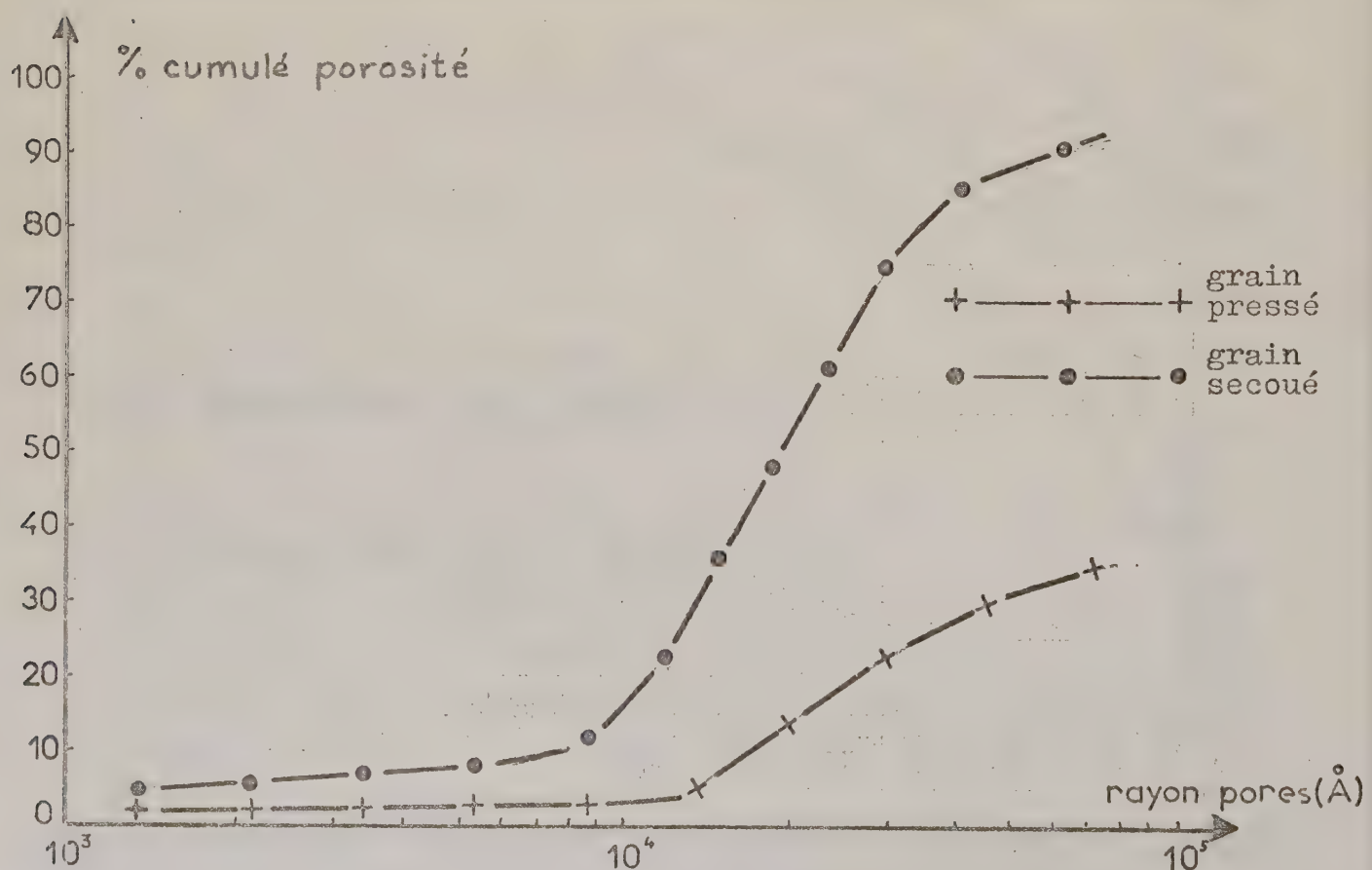


Figure 18.- Grains de sulfanilamide. Répartition de la taille des pores en fonction du mode de granulation.

1.2.- INFLUENCE DE L'HUMIDITE RESIDUELLE.-

L'étude a été faite sur des grains pressés (granulateur rotatif) de granulométrie comprise entre 400 et 630 μ . Trois grains ayant respectivement pour humidité résiduelle 3,7%, 2 % et 1 % ont été comparés. J'ai notamment déterminé l'influence de l'humidité résiduelle sur les propriétés suivantes :

- Répartition granulométrique après broyage .
- Angle de repos .
- Vitesse d'écoulement.
- Volume apparent.
- Vitesse de dissolution du principe actif.

1.2.1.- PARTIE EXPERIMENTALE.-

La formule est celle employée pour l'étude de l'influence de l'appareillage ou de la granulométrie et décrite page 67.

Les trois grains ont été préparés selon le mode opératoire décrit page 70 à partir d'un seul et même lot de granulé.

3 kg de granulés humides ont été mis à sécher dans un séchoir AEROMATIC et le séchage a été effectué dans les conditions suivantes :

Il a d'abord été procédé à une dessiccation de une heure à 40° C. A la fin de cette dernière le granulé a été homogénéisé à l'aide d'un mélangeur cubique et le tiers du granulé a été prélevé. C'est ce premier tiers de granulé qui a servi à préparer le grain d'humidité égale à 3,7 % (balance CENCO).

Le reste du granulé a subi un séchage supplémentaire de 25 minutes à 40° C. A la fin de ce dernier un deuxième tiers de granulé a été prélevé et a été utilisé pour préparer le grain d'humidité 2 %.

Pour le dernier tiers de granulé le séchage a été poursuivi jusqu'à obtention d'une humidité égale à 1 % (5 minutes).

Les trois granulés ont été broyés séparément et après broyage les granulométries des trois grains ont été séparées manuellement (page 70). Comme il a été dit précédemment seules les granulométries comprises entre 400 et 630 μ ont été comparées.

Tous les essais ont été réalisés selon les techniques précédemment décrites (page 72).

1.2.2.- EXPOSE DES RESULTATS ET DISCUSSION.-

1.2.2.1.- PROPORTIONS RELATIVES DES GRANULOMETRIES.-

Intervalles granulo- métriques	< 315 μ	315 à 400 μ	400 à 630 μ	630 à 800 μ	800 à 1000 μ
Grains pressés humidité 3,7 %	51	13	19	12	5
Grains pressés humidité 2%	46,5	15	22,5	10,5	5,5
Grains pressés humidité 1 %	46	15,5	23	11,5	4

Tableau X.- Grains de sulfanilamide. Pourcentage des diverses granulométries en fonction de l'humidité résiduelle.

Les résultats reproduits dans le tableau X semblent indiquer que l'humidité résiduelle, dans les limites explorées, n'a pas d'influence significative sur les proportions relatives des granulométries après broyage.

1.2.2.2.- ANGLE DE REPOS.-

Humidité résiduelle	3,7 %	2 %	1 %
Angle de repos d'un grain pressé de 400 à 630 μ	39 °	39 °	39 °

Tableau XI.- grains de sulfanilamide. Valeur de l'angle de repos en fonction de l'humidité résiduelle.

La valeur de l'angle de repos, ainsi qu'il est indiqué dans le tableau XI, n'est pas affectée par la valeur de l'humidité résiduelle, dans l'intervalle de granulométrie étudié.

1.2.2.3.- VITESSE D'ÉCOULEMENT.-

Humidité résiduelle	3,7 %	2 %	1 %
Vitesse d'écoulement d'un grain pressé de 400 à 630 μ en g/sec.	6,5	7	7

Tableau XII.- Grains de sulfanilamide. Vitesse d'écoulement en fonction de l'humidité résiduelle.

Les résultats reproduits dans le tableau XII n'indiquent pas d'écarts notables entre les valeurs de la vitesse d'écoulement.

Toutefois le grain le plus humide s'écoule moins vite que les deux autres. Ceci est en accord avec les résultats trouvés par CRAIK et MILLER prenant l'angle de repos comme critère (23). Dans le cas de cristaux, ces auteurs ont montré qu'une humidité élevée réduit la vitesse d'écoulement des poudres.

1.2.2.4.- VOLUME APPARENT.-

Humidité résiduelle	3,7 %	2 %	1 %
Grain pressé 400 à 630 μ Volume apparent avant et après tassement	210 - 186	210-185	208-183
Capacité de tassement	11,4	11,9	12,0

Tableau XIII.- Grains de sulfanilamide. Volume apparent en ml (avant et après tassement) et capacité de tassement en fonction de l'humidité résiduelle.

Comme l'indique le tableau XIII il n'y a pas de différence appréciable ni entre les volumes apparents ni entre les capacités de tassement. Toutefois le grain le plus humide qui s'écoulait légèrement moins vite que les deux autres se tasse aussi un peu moins bien.

1.2.2.5.- VITESSE DE DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF IN VITRO.-

Temps des prélèvements	2 mn	5 mn	10 mn	15 mn	20 mn	25 mn	30 mn
% sulfanil. dissous humidité 3,7%	24,5	43,5	65	74,5	86	89	91
% sulf. dissous Humidité 2%	41	61	76	86	94,5	99	100
% sulf. dissous Humidité 1 %	44,5	53	78,5	94,5	96,5	100	100

Tableau XIV.- Grains de sulfanilamide. Vitesse de dissolution du principe actif in vitro en fonction de l'humidité résiduelle.

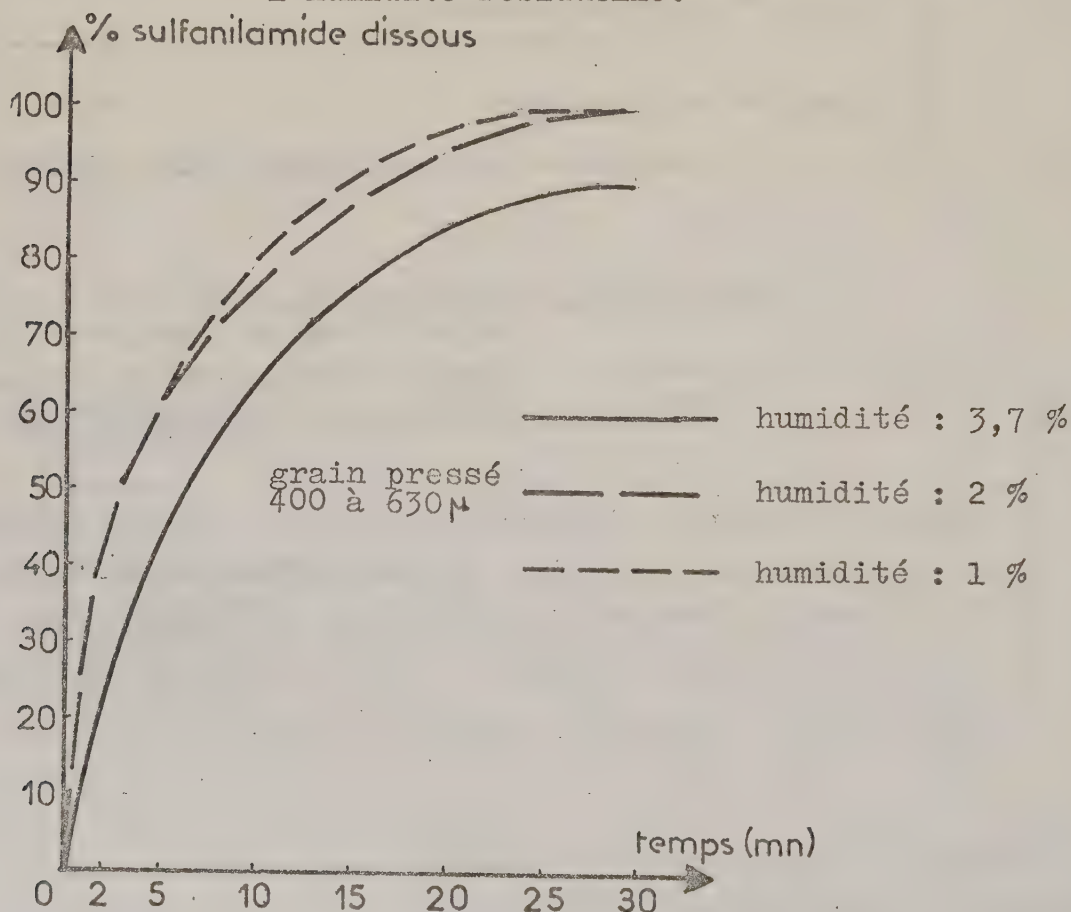


Figure 19.- Grains de sulfanilamide. Vitesse de dissolution du principe actif in vitro en fonction de l'humidité résiduelle.

Les résultats reproduits dans le tableau XIV sont schématisés dans la figure 19.

L'humidité résiduelle dans les grains ralentit la vitesse de dissolution de sulfanilamide. Les résultats peu significatifs entre 1 et 2 % d'humidité résiduelle sont beaucoup plus nets pour une humidité de 3,7 % pour laquelle se produit un ralentissement très marqué de la dissolution. En effet, pour cette humidité, il n'y a que 91 % de sulfanilamide dissous après 1/2 heure d'essai alors que dans le cas des grains les plus secs tout le sulfanilamide est dissous après 25 à 30 minutes.

Apparemment la vitesse de dissolution du principe actif est d'autant plus grande que le grain est plus sec. Les différences sont peu significatives entre les grains à 1 et 2 % d'humidité résiduelle mais elles sont beaucoup plus nettes lorsque ceux-ci sont comparés au grain d'humidité égale à 3,7 %. Dans les deux premiers la totalité du sulfanilamide est dissoute après 30 minutes. Dans le dernier grain 91 % seulement le sont après le même délai. Ce résultat s'explique sans doute par l'hydrophilie forcément importante des grains fortement séchés.

1.3.- INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN LIANT DANS LE LIQUIDE DE MOUILLAGE.-

Cette étude comme la précédente a été faite sur des grains pressés de granulométrie comprise entre 400 et 630 μ .

Deux grains ont été comparés l'un provenant d'un granulé préparé avec un empois d'amidon à 5 % l'autre préparé avec un empois à 10 %. Les deux grains présentent une humidité résiduelle égale à 2,5 %.

Les caractéristiques du grain prises en considération dans ces expériences sont les mêmes que pour les travaux sur l'influence de l'humidité du grain.

Toute la difficulté pour obtenir une comparaison valable tient au fait que dans cette étude aucune des étapes, nécessaires à la fabrication des deux grains, n'est commune.

1.3.1.- PARTIE EXPERIMENTALE.-

Par rapport aux deux études précédentes le seul point particulier est la concentration de l'empois d'amidon utilisé. L'un des granulés a été préparé en mouillant comme précédemment avec un empois à 10 % l'autre avec un empois à 5 %.

Il faut toutefois bien noter que dans les deux cas la quantité de liquide de mouillage est restée la même : 250 g d'empois.

Après granulation les granulés ont été séchés jusqu'à une humidité résiduelle de 2,5 % puis broyés selon la technique habituelle. Enfin les granulométries ont été séparées et seules celles comprises entre 400 et 630 μ ont été prises en considération.

1.3.2.- EXPOSE DES RESULTATS ET DISCUSSION.-

1.3.2.1.- PROPORTIONS RELATIVES DES GRANULOMETRIES.-

Les résultats sont reproduits dans le tableau XV. Ils permettent de remarquer la proportion importante de fines obtenues à partir du granulé préparé avec l'empois à 5 %. Ce résultat semble dénoter une fragilité plus grande des grains, lorsque la concentration du liquide de mouillage en liant est trop faible.

Intervalles granulométriques	< 315 μ	315 à 400 μ	400 à 630 μ	630 à 800 μ	800 à 1000 μ
Empois à 5%	64	8,5	15,5	8	4
Empois à 10%	57	9,5	19	11,5	3

Tableau XV.- Grains de sulfanilamide. Pourcentage des diverses granulométries en fonction de la concentration en liant du liquide de mouillage.

1.3.2.2.-ANGLE DE REPOS.-

Concentration de l'empois	5%	10 %
Angle de repos pour un grain pressé de 400 à 630 μ	40 °	37 ° 30'

Tableau XVI.- Grains de sulfanilamide. Valeur de l'angle de repos en fonction de la concentration en liant du liquide de mouillage.

Les écarts indiqués dans le tableau XVI ne sont pas suffisamment importants pour pouvoir conclure avec certitude. Ils tendent cependant à indiquer que le grain préparé avec un empois à 5 % présente une cohésion interparticulaire plus élevée.

1.3.2.3.-VITESSE D'ÉCOULEMENT.-

Concentration de l'empois	5%	10 %
Vitesse d'écoulement en g/sec	6,5	8

Tableau XVI.- grains de sulfanilamide. Vitesse d'écoulement en fonction de la concentration en liant du liquide de mouillage.

Les résultats reproduits dans le tableau XVI vont dans le même sens que ceux obtenus pour l'angle de repos. La fluidité du grain préparé avec un empois à 10 % est plus grande. Son écoulement dans un entonnoir est plus rapide. Cette constatation a été vérifiée sur des grains appartenant à deux lots différents.

1.3.2.4.- VOLUME APPARENT.-

Concentration de l'empois	5 %	10 %
Volume apparent avant et après tassement (en ml)	228 - 197	223 - 197
Capacité de tassement	13,59	11,65

Tableau XVII .- Grains de sulfanilamide. Volume apparent (avant et après tassement) et capacité de tassement en fonction de la concentration en liant du liquide de mouillage.

Le tableau XVII indique les résultats obtenus. Les écarts pour les deux grains tant pour les volumes apparents avant et après tassement que pour les capacités de tassement sont très faibles.

En accord avec les résultats précédents, ils tendent cependant à montrer que le grain obtenu avec un empois plus concentré a une densité apparente légèrement plus élevée.

1.3.2.5.- VITESSE DE DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF IN VITRO.-

Temps des prélèvements	2 mn	5mn	10 mn	15 mn	20 mn	25 mn	30 mn
Empois à 5 %	25,5	51	72	89	96	98	100
Empois à 10 %	43	57	76	93	100	100	100

Tableau XVIII.- Grains de sulfanilamide. Vitesse de dissolution du principe actif in vitro en fonction de la concentration en liant dans le liquide de mouillage.

Les résultats reproduits dans le tableau XVIII indiquent une vitesse de dissolution légèrement supérieure pour le grain préparé à partir de l'empois à 10 %. Les écarts ne sont cependant pas suffisamment significatifs pour permettre de conclure avec certitude.

2.- TRAVAUX SUR LES COMPRIMES.-

Le travail décrit dans ce chapitre a eu pour but l'étude de l'influence d'un certain nombre de facteurs technologiques sur les propriétés de comprimés de sulfanilamide. L'examen a porté sur cinq facteurs principaux :

- Granulométrie du grain et dureté des comprimés. Ces deux paramètres ont été étudiés simultanément et les résultats sont rapportés dans le même chapitre.
- Appareillage employé pour la fabrication du grain : granulateur rotatif (grain pressé) ou oscillant (grain secoué).
- Humidité résiduelle du grain.
- Concentration en liant du liquide de mouillage.

2.1.-INFLUENCE DE LA GRANULOMETRIE DU GRAIN ET DE LA DURETE DES COMPRIMES.-

Les essais ont été faits à l'aide de grains pressés possédant une humidité résiduelle égale à 2,5 % et préparés avec un empois à 10 % d'amidon.

Cinq granulométries ont été utilisées : inférieure à 315 μ 315 à 400 μ , 400 à 630 μ , 630 à 800 μ et 800 à 1000 μ .

A partir de chaque granulométrie cinq séries de comprimés ont été préparées à différentes pressions. Ces dernières ont été choisies telles que la dureté des comprimés obtenus soit respectivement égale à : 1,5 kg, 4 kg, 7 kg, 10 kg et 13 kg.

Les caractéristiques des comprimés prises en considération dans ce travail sont :

- D'une manière générale, la friabilité, le temps de délitement et la vitesse de dissolution du principe actif.
- Dans quelques cas particuliers, la surface spécifique et la porosité .

2.1.1.- PARTIE EXPERIMENTALE.-

2.1.1.1.- FORMULE ET PREPARATION DU GRAIN.-

La formule utilisée est celle de la page 67 . La préparation du grain est celle décrite pour le grain pressé page 70 . Les granulométries ont été séparées manuellement.

2.1.1.2.- FABRICATION DES COMPRIMES.-

La compression dans tous les cas est effectuée à l'aide d'une machine alternative KORSCH EKO munie de poinçons de 12mm de diamètre, plats à chanfrein. Le volume de la chambre de compression est ajusté de telle sorte que les comprimés pèsent 0,500 g. La course du poinçon supérieur est réglée pour obtenir des comprimés présentant la dureté désirée (dureté mesurée à l'aide d'un duromètre STOKES).

2.1.1.3.- DESCRIPTION DES ESSAIS.-

2.1.1.3.1.- DELITEMENT.-

Le temps de délitement est mesuré à l'aide de l'appareil ERWEKA V Z 4. Un comprimé est placé sur les mailles d'un tamis métallique qui subit successivement neuf petites oscillations pendulaires (correspondant chacune à un déplacement d'environ 0,5 cm) (déplacement voisin de 1,5 cm); chaque cycle d'oscillations dure dix secondes. L'essai est effectué dans de l'eau déminéralisée maintenue à 25 ° C. Les résultats donnés dans ce travail correspondent à la moyenne de trois essais différents.

2.1.1.3.2.- FRIABILITE.-

La détermination est faite à l'aide d'un appareil ENGELSMAN comportant deux tambours l'un identique à celui d'un friabilateur ROCHE (page 40) , l'autre identique à celui du friabilateur de WEISS-FOGH (page 40). Les deux tambours tournent à 25 tours par minute. Cinq comprimés sont placés pendant quatre minutes, soit 100 tours, successivement dans chacun des deux tambours. Ils sont pesés avant et après l'opération et le pourcentage de perte de poids est calculé.

2.1.1.3.3.- VITESSE DE DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF IN VITRO.-

La mesure est faite dans les mêmes conditions que pour les grains. Cinq comprimés exactement pesés sont utilisés pour chaque essai, ce qui correspond à environ 2 g de sulfanilamide.

L'agitation est plus importante que dans l'appareil de délitement ERWEKA, où elle n'est due qu'aux oscillations du tamis et le délitement apparent, c'est à dire la fragmentation, est toujours instantané compte tenu du fait que le temps de délitement normal de tous les comprimés expérimentés est extrêmement court.

2.1.1.3.4.- POROSITE ET SURFACE SPECIFIQUE.-

Les déterminations sont faites dans les mêmes conditions que pour les grains.

2.1.2.-EXPOSES DES RESULTATS ET DISCUSSION.-

2.1.2.1.-DELITEMENT.-

Dureté	1,5 kg	4 kg	7 kg	10 kg	13 kg
Temps de délitement en sec.pour les granul. < 315 μ	18	20	26	31	50
315 à 400 μ	18	21	26	33	46
400 à 630 μ	17	21	28	34	60
630 à 800 μ	19	26	28	34	66
800 à 1000 μ	17	27	30	32	70

Tableau XIX.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la granulométrie du grain et de la dureté des comprimés sur le temps de délitement.

Les résultats sont reproduits dans le tableau XIX.

Le temps de délitement croît naturellement avec la dureté. Ce résultat rejoint celui trouvé par DELONCA et coll.(51) pour une seule granulométrie. Le temps de délitement, dans la zone explorée, semble peu affecté par la granulométrie du grain. Cette constatation en accord avec celle de MARKS et SCIARA (77) ne confirme pas les résultats de FORLANO et CHAVKIN (76) selon qui le temps de délitement en fonction de la granulométrie passe selon les substances par un ou deux maxima bien déterminés.

2.1.2.2.- FRIABILITE.-

Les résultats sont reproduits dans le tableau XX.

Comme pour le délitement c'est la dureté qui a une influence sur la friabilité. La friabilité décroît progressivement avec la dureté des comprimés.

Dureté	1,5 kg	4 kg	7 kg	10 kg	13 kg
Pourcentage de perte pour les granul.					
<315 μ	10,7	1,7	0,8	0,5	0,4
315 à 400 μ	5,8	2,7	0,8	0,6	0,4
400 à 630 μ	4,8	2,4	0,8	0,4	0,5
630 à 800 μ	5,7	1,4	0,6	0,5	0,4
800 à 1000 μ	5,1	2,5	1,2	0,6	0,4

Tableau XX.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la granulométrie du grain et de la dureté des comprimés sur leur friabilité.

2.1.2.3.- VITESSE DE DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF IN VITRO.-

Temps des Prélèvements	2 mn	5 mn	10 mn	15mn	20mn	25mn	30 mn
% de sulfanilamide dissous pour des comp. de 1,5 kg	75,5	90,5	100	100	100	100	100
4 kg	66	90,5	97	98	100	100	100
7 kg	59	84,5	93	99	100	100	100
10 kg	68	93,5	99	100	100	100	100
13 kg	59	91	97	98	100	100	100

Tableau XXI.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la dureté des comprimés sur la vitesse de dissolution du principe actif in vitro, pour des comprimés préparés à partir d'un grain de granulométrie inférieure à 315 μ .

Temps des Prélèvements	2mn	5mn	10mn	15mn	20mn	25 mn	30mn
% de sulfanilamide dissous pour des comp. de 1,5 kg	53,5	85	100	100	100	100	100
4 kg	49	81	97,5	100	100	100	100
7 kg	43	79,5	97,5	100	100	100	100
10 kg	40,5	80,5	95	100	100	100	100
13 kg	55,5	85	100	100	100	100	100

Tableau XXII..- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la dureté des comprimés sur la vitesse de dissolution du principe actif in vitro, pour des comprimés préparés à partir d'un grain de granulométrie de 315 à 400 μ .

Temps des Prélèvements	2mn	5mn	10mn	15mn	20mn	25mn	30mn
% de sulfanilamide dissous pour des comp. de 1,5 kg	44,5	74,5	91	97,5	100	100	100
4 kg	37,5	69,5	85,5	95	98,5	100	100
7 kg	44,5	76,5	88,5	93,5	100	100	100
10 kg	52	79	95	99,5	100	100	100
13 kg	46	77	92	96,5	100	100	100

Tableau XXIII..- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la dureté des comprimés sur la vitesse de dissolution du principe actif in vitro, pour des comprimés préparés à partir d'un grain de granulométrie de 400 à 630 μ .

Temps des Prélèvements	2mn	5mn	10mn	15mn	20mn	25mn	30 mn
% de sulfanilamide dissous pour des comp. de 1,5 kg	48	76	91,5	97,5	100	100	100
4 kg	48	77	95	100	100	100	100
7 kg	44,5	72,5	96	99	100	100	100
10 kg	53	83	97	100	100	100	100
13 kg	54,5	85	97,5	100	100	100	100

Tableau XXIV.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la dureté des comprimés sur la vitesse de dissolution du principe actif in vitro, pour des comprimés préparés à partir d'un grain de granulométrie de 630 à 800 μ

Temps des Prélèvements	2mn	5mn	10 mn	15mn	20mn	25mn	30mn
% de sulfanilamide dissous pour des comp. de 1,5 kg	42	74,5	92,5	96,5	100	100	100
4 kg	51,5	73	90	95	100	100	100
7 kg	41	82,5	90,5	96	98	100	100
10 kg	52,5	86	100	100	100	100	100
13 kg	52,5	86,5	96,5	99,5	100	100	100

Tableau XXV.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la dureté des comprimés sur la vitesse de dissolution du principe actif in vitro, pour des comprimés préparés à partir d'un grain de granulométrie de 800 à 1000

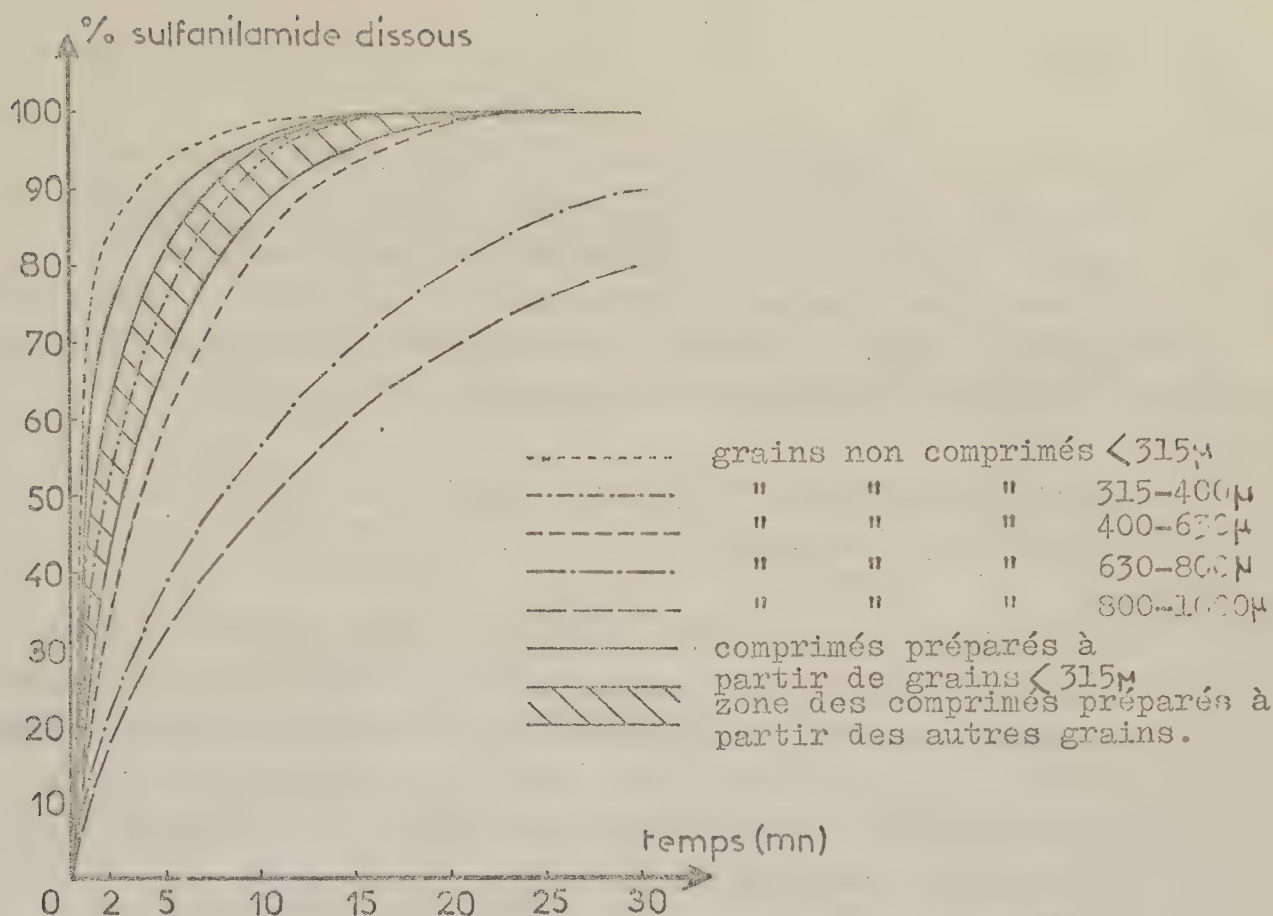


Figure 20. - Grains et comprimés de sulfanilamide.
Influence de la compression sur la vitesse de dissolution du principe actif in vitro, à partir de diverses granulométries.

La vitesse de dissolution du principe actif, comme il a été dit précédemment, a été déterminée dans des conditions telles que les comprimés se délitent presque instantanément. Les résultats obtenus sont reproduits dans les tableaux XXI à XXV et schématisés dans la figure 20. Les courbes de dissolution formées par les différents comprimés, quelle que soit la granulométrie du grain utilisé pour leur fabrication et quelle que soit la dureté, se situent presque toutes dans une même zone représentée ici en hachuré (cette zone, comme le montre la figure 20, est celle où

se trouve la courbe obtenue avec un grain non comprimé de granulométrie 315 à 400 μ). Seuls les comprimés préparés à partir d'un grain de taille inférieure à 315 μ permettent d'obtenir une vitesse de dissolution plus grande . Leur courbe, toutefois, tend elle aussi à se rapprocher de celle donnée par le grain non comprimé de granulométrie 315 à 400 μ .

De ces constatations il paraît possible de tirer deux conclusions importantes :

- Sauf lorsqu'elle est très faible, la granulométrie initiale du grain utilisé paraît avoir peu d'influence sur la vitesse de dissolution du principe actif. Tout se passe en effet comme si la compression avait pour effet de former des grains ou agglomérats de taille déterminée, ceci soit en broyant les grains les plus gros soit en agglomérant les plus fins.
- Dans les conditions utilisées pour les essais (délitement instantané) et dans les limites explorées (dureté de 1,5 kg à 13 kg) les mêmes résultats sont obtenus quelle que soit la dureté des comprimés donc quelle que soit la pression exercée. Ce résultat n'est pas en désaccord avec celui de POLDERMAN (page 56). Il tend à prouver que les expériences décrites dans ce chapitre ont été faites dans la zone des pressions à partir de laquelle POLDERMAN trouve une vitesse de dissolution sensiblement constante quelle que soit la pression exercée.

2.1.2.4.- POROSITE ET SURFACE SPECIFIQUE.-

Des expériences réalisées avec un grain pressé (granulométrie 400 - 630 μ), il est possible de tirer les conclusions suivantes :

- Le volume des pores dans un comprimé diminue lorsque la pression exercée augmente. Egal à 0,246 ml /g pour des comprimés de faible dureté (3 kg environ) il est de 0,051 ml /g seulement pour des comprimés dont la dureté atteint 10 à 13kg . Cette diminution de la porosité en fonction de la pression exercée est à rapprocher des résultats obtenus par HIGUCHI (135).
- Ainsi qu'il est logique, la diminution du volume des pores se fait principalement aux dépens des pores les plus volumineux. Cette constatation ressort de la figure 21 sur laquelle est représentée la répartition de taille des pores de deux sortes de comprimés ne différant que par leur dureté.

La surface spécifique subit d'abord pour les faibles pressions une nette augmentation par rapport à celle du grain d'origine. Ensuite la surface spécifique continue à augmenter avec la pression mais plus lentement. Egale à 0,37 m²/g dans le cas du grain utilisé, la surface spécifique atteint 0,54 m²/g dans les comprimés présentant une dureté de 2kg ,et passe seulement à 0,60 m²/g dans les comprimés de dureté égale à 7kg .

Ces résultats ne confirment qu'en partie ceux de HIGUCHI (134 et 135) et de ARMSTRONG et GRIFFITHS (136) qui après une augmentation initiale observaient une diminution de la surface spécifique, diminution qui pouvait être suivie d'une nouvelle augmentation s'il y avait décalottage (ce qui n'est pas le cas de nos produits).

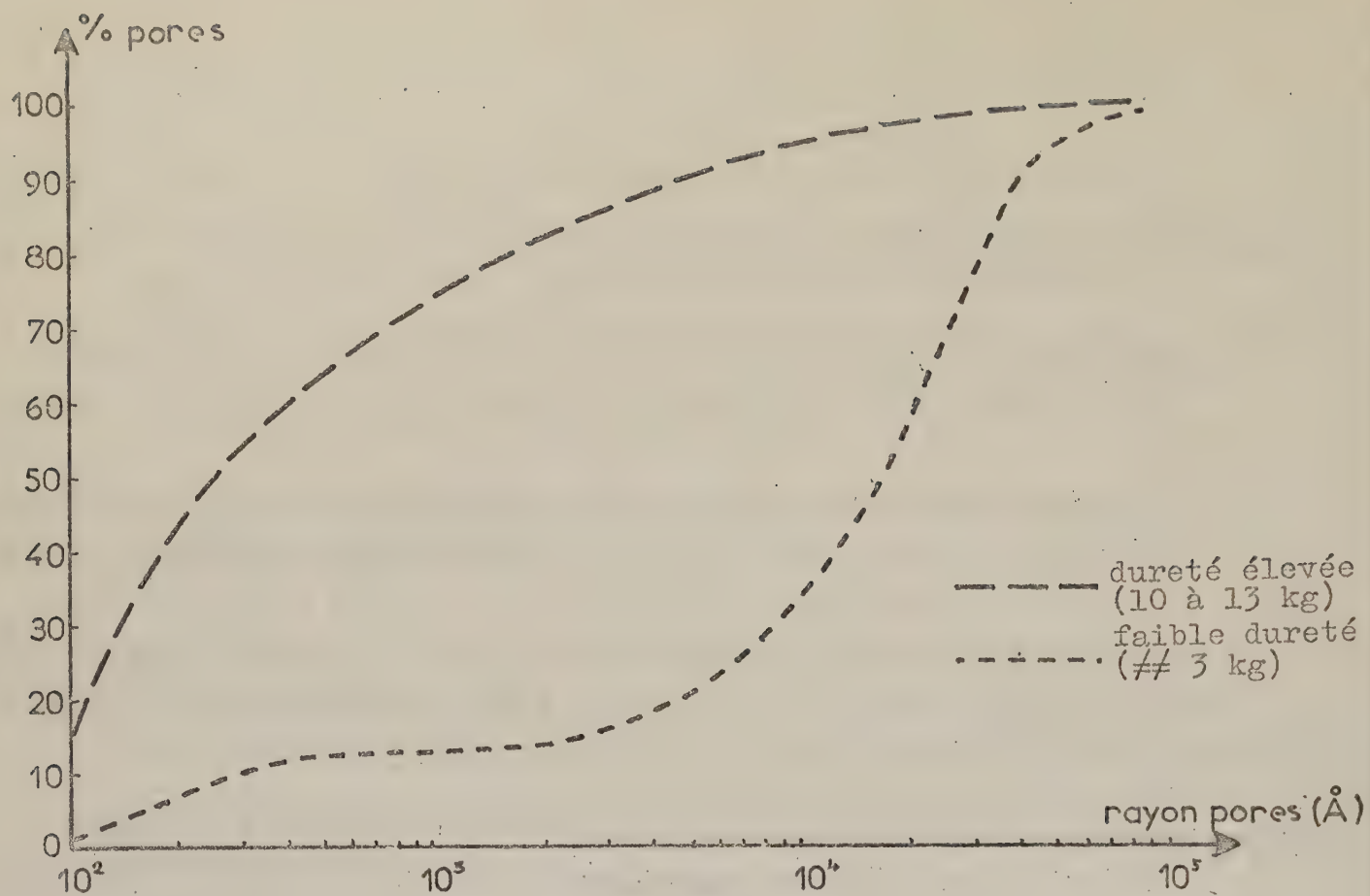


Figure 21.— Comprimés de sulfanilamide. Répartition de la taille des pores en fonction de la dureté.

2.2.- INFLUENCE DE L'APPAREILLAGE EMPLOYE POUR LA FABRICATION DU GRAIN.-

Le travail a consisté à comparer les caractéristiques de deux lots de comprimés l'un fabriqué à partir d'un grain pressé, l'autre à partir d'un grain secoué.

Les deux grains sont ceux qui ont été étudiés page 76 . Ils ont été préparés à partir de la même masse humide et séchés de telle sorte que leur humidité résiduelle soit égale à 2,5 %. Dans les deux cas les comprimés ont été préparés à partir de granulométries comprises entre 400 et 630 μ .

2.2.1.- PARTIE EXPERIMENTALE.-

La fabrication des deux grains est décrite page 70 . Les comprimés ont été fabriqués et testés selon les méthodes indiquées pages 103 et 104 .

2.2.2.- EXPOSE DES RESULTATS ET DISCUSSION.-

2.2.2.1.- DELITEMENT.-

Dureté	1,5 kg	7 kg	13 kg
Temps de délitement (grain <u>pressé</u>) en seconde	18	31	78
Temps de délitement (grain <u>secoué</u>) en seconde	17	30	79

Tableau XXVI.- Comprimés de sulfanilamide. Influence du mode de granulation sur le temps de délitement.

Les résultats reproduits dans le tableau XXVI pour trois duretés de comprimés indiquent qu'il n'y a pas d'influence du mode de granulation sur le temps de délitement des comprimés.

Il faut préciser que dans le cas des comprimés, comme dans celui des granulés, les valeurs indiquées dans les différents tableaux, sont significatives qu'à l'intérieur d'un même lot de fabrication, ce qui oblige à prendre les mêmes précautions que dans le cas des granulés (voir page 83).

2.2.2.2.- FRIABILITE.-

Comme pour le délitement, il ne semble pas, (tableau XXVII) qu'il y ait d'influence du mode de granulation sur la friabilité des comprimés. La seule différence observée concerne les comprimés de 13 kg de dureté; elle est en faveur des comprimés préparés à partir du grain secoué.

Dureté	1,5 kg	7 kg	13 kg
Pourcentage de perte (grain <u>pressé</u>)	comprimés cassés	1,3	0,7
Pourcentage de perte (grain <u>secoué</u>)	comprimés cassés	1,3	0,4

Tableau XXVII.- Comprimés de sulfanilamide.
Influence du mode de granulation sur la friabilité.

2.2.2.3.- VITESSE DE DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF IN VITRO.-

Dureté	1,5 kg	7 kg	13 kg
% de sulfanilamide dissous compr. prep. avec grain <u>pressé</u> après 5 mn	81	80	84
après 10 mn	91,5	88,5	93
% de sulfanilamide dissous compr. prep. avec grain <u>secoué</u> après 5 mn	63,5	80	87
après 10 mn	80,5	86,5	96,5

Tableau XXVIII.- Comprimés de sulfanilamide.
Influence du mode de granulation sur la vitesse de dissolution du principe actif in vitro .

Les résultats obtenus sont reproduits dans le tableau XXVIII et ils sont particulièrement intéressants. Ils confirment ceux obtenus avec un grain pressé et décrits page 86 .

Dans le cas d'un tel grain la pression exercée (dans le domaine exploré) ne paraît avoir aucune influence sur la vitesse de dissolution du principe actif.

Ils montrent qu'il n'en est pas de même dans le cas d'un grain secoué. Dans ce cas il apparaît, pour la même zone de pression, une nette augmentation de la vitesse de dissolution du principe actif lorsque la pression augmente. Après 5 minutes 63,5 % de sulfanilamide sont dissous lorsque la dureté est égale à 1,5 kg, 80 % le sont pour une dureté de 7 kg et 87 % pour une dureté de 13 kg.

Ce comportement différent des deux grains peut s'expliquer par une différence de structure. Dans le cas d'un grain pressé de faible compacité, une pression peu élevée suffit pour rompre la structure initiale. Dans le cas d'un grain secoué, plus compact et plus dense, la rupture est plus progressive.

2.3.- INFLUENCE DE L'HUMIDITE RESIDUELLE DU GRAIN.-

Trois lots de comprimés ont été comparés l'un préparé à partir d'un grain pressé d'humidité résiduelle égale à 1 % les deux autres à partir de grains pressés dont l'humidité atteignait respectivement 2 % et 3,7 %.

Les trois grains sont ceux étudiés page 95 et ils ont donc été préparés à partir du même granulé humide. Dans les trois cas les comprimés ont été fabriqués à partir des granulométries comprises entre 400 et 630 μ et la pression a été choisie de façon à obtenir des comprimés de 7 kg de dureté.

2.3.1.- PARTIE EXPERIMENTALE.-

Les trois grains ont été préparés selon la technique décrite pour le grain pressé. La dessiccation a été réalisée dans les conditions indiquées page 92 . La fabrication des comprimés s'est déroulée selon le mode opératoire habituel.

2.3.2.- EXPOSE DES RESULTATS ET DISCUSSION.-

2.3.2.1.- DELITEMENT.-

Humidité résiduelle	3,7 %	2 %	1 %
Temps de délitement en secondes	19	18	18

Tableau XXIX.- Comprimés de sulfanilamide.
Influence de l'humidité résiduelle du grain sur le temps de délitement des comprimés.

Les résultats reproduits dans le tableau XXIX indiquent qu'il n'y a pas d'influence notable de l'humidité résiduelle du grain sur le temps de délitement des comprimés.

2.3.2.2.- FRIABILITE.-

Humidité résiduelle	3,7 %	2 %	1 %
Pourcentage de perte	1,0	1,2	1,5

Tableau XXX.- Comprimés de sulfanilamide.
Influence de l'humidité résiduelle sur la friabilité.

Ainsi qu'il ressort du tableau XXX, les comprimés préparés à partir des grains les plus secs présentent la plus grande friabilité, toutefois les écarts ne sont pas très importants. Cette constatation est en accord avec les résultats de JOACHIM (59) selon qui une certaine augmentation d'humidité du grain entraîne (jusqu'à une certaine limite) une plus grande résistance des comprimés à l'usure.

2.3.2.3.- VITESSE DE DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF IN VITRO.-

Humidité résiduelle	3,7 %	2 %	1 %
% de sulfa- nilamide dissous après 5 mn.	88	87,5	86,5
après 10 mn.	90,5	94,5	95

Tableau XXXI.- Comprimés de sulfanilamide.
Influence de l'humidité résiduelle sur
la vitesse de dissolution du principe
actif in vitro.

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau XXXI. Ils ne laissent pas apparaître d'influence de l'humidité résiduelle du grain sur la vitesse de dissolution du principe actif.

2.4.- INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN LIANT DU LIQUIDE DE MOUILLAGE.-

Deux lots de comprimés ont été préparés l'un en utilisant pour la fabrication du grain un empois à 10 % d'amidon l'autre en employant un empois à 5 %.

Comme dans l'expérience précédente les comprimés ont été fabriqués à partir de granulométries comprises entre 400 et 630 μ et la pression a été réglée de façon à obtenir des comprimés de 7 kg de dureté. L'humidité résiduelle des deux grains était égale à 2,5 %.

2.4.1.- PARTIE EXPERIMENTALE.-

Les deux grains sont ceux dont la préparation est décrite page 98. Les comprimés ont été préparés selon le mode opératoire déjà indiqué.

2.4.2.- EXPOSE DES RESULTATS ET DISCUSSION.-

2.4.2.1.- DELITEMENT.-

Concentration de l'empois	5%	10 %
Temps de délitement en secondes	16	31

Tableau XXXII.- Comprimés de sulfanilamide.
Influence de la concentration en liant du liquide de mouillage sur le temps de délitement.

D'assez grandes variations dans le temps de délitement ont été enregistrées et il est délicat de conclure. Le tableau XXXII semble cependant indiquer que le temps de délitement augmente lorsque la concentration du liquide de mouillage est augmentée.

2.4.2.2.- FRIABILITE.-

Concentration de l'empois	5 %	10 %
Pourcentage de perte	2,7	1,3

Tableau XXXIII.- Comprimés de sulfanilamide.
Influence de la concentration du liquide de mouillage sur la friabilité.

Les résultats obtenus d'un lot à l'autre, concernant la friabilité présentant une bonne reproductibilité il semble possible de conclure, d'après le tableau XXXIII, à l'importance de la concentration du liant sur la friabilité : une concentration plus élevée diminue de façon sensible la friabilité .

2.4.2.3.- VITESSE DE DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF IN VITRO.-

Concentration de l'empois	5 %	10 %
% de sulfanilamide dissous après 5 mn	93,5	80
après 10 mn	95,5	88,5

Tableau XXXIV.- Comprimés de sulfanilamide.
Influence de la concentration en liant
du liquide de mouillage sur la vitesse
de dissolution du principe actif in vitro

Le tableau XXXIV reproduit les résultats obtenus.

Bien que d'un lot de fabrication à l'autre le pourcentage de sulfanilamide dissous puisse varier le résultat semble assez net. Dans le cas de comprimés fabriqués avec un empois d'amidon de faible concentration la dissolution se trouve accélérée. Avec un empois à 5 % 93,5 % de sulfanilamide sont dissous après cinq minutes d'essais. Or ce taux n'a jamais été atteint au bout du même délai avec un liquide de mouillage à 10 %.

3.- CONCLUSION .-

La première partie de ce travail est une étude de l'influence de plusieurs facteurs sur les caractères de grains et de comprimés. Réalisée en prenant comme principe actif le sulfanilamide, elle permet d'aboutir à un certain nombre de conclusions très précises tant pour les propriétés des grains que pour celles des comprimés.

Grains : Quatre groupes de facteurs ont été examinés : appareillage utilisé pour la granulation (granulateur rotatif fournissant un grain dit pressé et granulateur oscillant fournissant un grain dit secoué), granulométrie, humidité résiduelle et concentration en liant du liquide de mouillage.

Le mode de granulation a une influence sur l'aspect et les principales caractéristiques du grain .

Le granulé secoué est plus sphérique et sa surface est plus lisse. Ces deux particularités ont pour conséquence une fluidité plus grande et un volume apparent plutôt faible.

Le granulé pressé est plus irrégulier et plus riche en fines. Il est également plus poreux et sa surface spécifique est légèrement plus grande. De ce fait la vitesse de dissolution du principe actif est plus élevée.

La granulométrie influe notamment sur deux propriétés.

- La vitesse d'écoulement augmente lorsque la taille des grains diminue et ceci de façon d'autant plus sensible que les grains sont plus fins : Ces derniers ont un volume apparent moins important que les grains de taille plus élevée.

- La vitesse de dissolution du principe actif est plus grande pour les granulométries les plus faibles. Pour les grains pressés de 630 à 800 μ et de 800 à 1000 μ la dissolution totale du principe actif demande une à plusieurs heures. Pour des grains de taille intermédiaire elle a lieu entre 15 et 25 minutes. Pour ceux inférieurs à 315 μ il suffit de 10 à 15 minutes.

L'humidité résiduelle du grain intervient surtout dans la vitesse d'écoulement et la vitesse de dissolution du principe actif. La première est plus faible si le grain est plus humide. La seconde est plus grande dans le cas d'un grain plus sec.

La concentration en liant du liquide de mouillage paraît affecter surtout la vitesse d'écoulement. La fluidité est plus grande lorsque la concentration de l'empois utilisé est plus élevée.

Comprimés : Cinq facteurs principaux ont été étudiés : dureté des comprimés, granulométrie du grain, grain pressé ou grain secoué, humidité résiduelle du grain et concentration en liant du liquide de mouillage. Leur influence a été déterminée sur cinq propriétés des comprimés : friabilité, volume des pores et surface spécifique temps de délitement et vitesse de dissolution du principe actif.

La friabilité paraît dépendre principalement de la dureté, de l'humidité résiduelle du grain et de la concentration du liquide de mouillage. Elle diminue dans le cas de l'exemple étudié lorsque la dureté est augmentée. Elle est de même plus faible lorsque les comprimés sont préparés à partir de grains suffisamment humides et lorsque la concentration en liant du liquide de mouillage est plus élevée.

Le volume des pores et la surface spécifique sont liés principalement à la dureté. Lorsque celle-ci est augmentée le volume des pores diminue et cette diminution a lieu aux dépens des pores les plus volumineux. La surface spécifique pour les faibles duretés subit d'abord une nette augmentation par rapport à celle du grain d'origine mais ensuite la surface croît plus lentement.

Le temps de délitement augmente lorsque la dureté croît et lorsqu'il est fait appel à un liquide de mouillage de concentration en liant plus élevé.

La vitesse de dissolution du principe actif in vitro dont l'intérêt est de plus en plus recomu pour juger une formulation est plus ou moins liée aux différents facteurs étudiés.

- Elle ne semble pas être affectée par la granulométrie du grain utilisé, sauf si cette dernière est très faible. Tout se passe comme si la compression avait pour effet de former des grains ou agglomérats de taille déterminée ceci soit en broyant les grains les plus gros soit en agglomérant les plus fins.
- L'influence de la dureté ne paraît pas être la même suivant qu'il s'agit d'un grain secoué ou d'un grain pressé. Dans le premier cas la vitesse de dissolution augmente avec la dureté. Dans le second elle reste la même quelle que soit la dureté obtenue. Cette conclusion n'a évidemment de valeur que dans la limite des pressions examinées.
- La vitesse de dissolution du principe actif est peu affectée par l'humidité résiduelle du grain mais semble diminuer quand la concentration en liant du liquide de mouillage est plus élevée.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) MÜNZEL (K.). Journées Pharmaceutiques Françaises, Conférences de la Société de Technique Pharmaceutique, Paris 1952.
- (2) FONNER (D.E.), BANKER (G.S.) et SWARBRICK (J.). J. pharm. Sc., 1966, 55, p.181.
- (3) HIESTAND (E.N.). J. pharm. Sc., 1966, 55, p. 1325.
- (4) HIESTAND (E.N.) et WILCOX (C.J.). J. pharm. Sc., 1968, 57, p. 1421.
- (5) TRAIN (D.). J. Pharm. Pharmacol., 1958, 10, p. 127 T.
- (6) KRISTENSEN (H.G.) et JENSEN (V.G.). Dansk Tidsskr. Farm., 1969, 43, p. 104.
- (7) NELSON (E.). J. amer. pharm. Assoc., Sc. Ed., 1955, 44, p. 435.
- (8) PARROTT (E.L.). Am. pharm. J. Educ., 1966, 30, p. 205.
- (9) PILPEL (N.). J. Pharmacol., 1964, 16, p. 705.
- (10) RIDGWAY (K.) et RUPP (R.). J. Pharm. Pharmacol., 1969, 21, p. 30 S.
- (11) CARR (R.L.). Chem. Eng., 1965, 72, p. 163.
- (12) PILPEL (N.). Chem. Process Eng., 1965, 46, p. 167.

- (13) JONES (T.M.) et PILPEL (N.) J. Pharm. Pharmacol.,
1966, 18, p. 429.
- (14) LOWES (T.M.) et PERRY (M.G.) Rheol. Acta , 1965, 4,
p. 166.
- (15) KRISHNA (N.G.) et RAO (M.N.). Indian chem. Engr.,
1965, 5, p. T 11.
- (16) AWADA (E.), NAKAJIMA (E.), MORIOKA (T.), IKEGAMI
(Y.) et YOSHIZUMI (M.). J. pharm. Soc. Jap., 1968,
80 , p. 1657.
- (17) TAKAHASI (K.). Sc. Pap. Inst. phys. Chem. Res., 1935,
26 , p. 11.
- (18) FRANKLIN (F.C.) et JOHANSON (L.N.) .Chem . Eng. Sc . ,
1955, 4, p. 119.
- (19) KENNAR (G.A.). B.S. Thesis in Chemical Engineering,
University of Washington (1952).
- (20) JONES (T.M.) et PILPEL (N.) . J. Pharm. Pharmacol.,
1966, 18 , p. 182 S.
- (21) KANENIWA (N.), IKEKAWA (A.) et AOKI (H.).
Chem. pharm. Bull., 1967, 15 , p. 1441.
- (22) KANENIWA (N.), IKEKAWA (A.), OZAKI (T.), SHINYA (C.)
SUGIMOTO (N.) et HOZUMI (Y.). J. pharm. Soc . Jap.,
1968, 88 , p. 1642.
- (23) CRAIK (D.J.). J. Pharm. Pharmacol., 1958, 10, p. 73.
- (24) CRAIK (D.J.) et MILLER (B.F.). J. Pharm. Pharmacol.,
1958, 10, p. 126 T.
- (25) MILES (J.E.R.). Symposium sur les poudres organisé par
la " Pharmaceutical Society of Ireland " et la " Society
of cosmetic chemists of Great Britain " à Dublin le
17 Avril 1969. Some aspects of the flow of particulate
materials from hoppers ".

- (26) HAMMERNESS (F.C.) et THOMPSON (H.O.). J. amer. pharm. Assoc., Sc. Ed., 1958, 47, p. 58.
- (27) JONES (T.M.) et PILPEL (N.). J. Pharm. Pharmacol., 1966, 18 , p. 81.
- (28) HARWOOD (C.F.) et PILPEL (N.). J. Pharm. Pharmacol., 1969, 21, p. 721.
- (29) GOLD (G.), DUVALL (R.N.) et PALERMO (B.T.). J. pharm. Sc., 1966, 55, p. 1133.
- (30) GOLD (G.), DUVALL (R.N.), PALERMO (B.T.) et SLATER (J.G.). J. pharm. Sc., 1968, 57, p. 2153.
- (31) JONES (T.M.). J. pharm. Sc., 1968, 57, p. 2015.
- (32) GOLD (G.), DUVALL (R.N.), PALERMO (B.T.) et SLATER (J.G.). J. pharm. Sc., 1968, 57, p. 667.
- (33) GOLD (G.) et PALERMO (B.T.). J. pharm. Sc., 1965, 54, p. 310.
- (34) BUTLER (A.Q.) et RAMSEY (J.C.). Drug Stand., 1952, 20, p. 217.
- (35) Norme : NF T 30.042, Janvier 1969, détermination de la masse volumique apparente des pigments après tassement.
- (36) Norme : DIN 53.194, Juillet 1967, Bestimmung des Stampfvolumens und der Stampfdichte.
- (37) Norme : NF T 73.405, Janvier 1967, détermination de la masse volumique apparente des poudres à laver avant et après tassement.

- (38) SMITH (F.D.) et GROSCH (L.). U.S. Pat. 2041.869,
Mai 1926.
- (39) SETH (P.L.) et MÜNDEL (K.). Pharm. Ind., 1959, 21,
p. 9.
- (40) ALBRECHT (R.), U.S. Pat. 2645.936, Juillet 1953
- (41) ENDICOTT (C.J.), LOWENTHAL (W.) et GROSS (H.M.).
J. pharm. Sc., 1961, 50, p. 343.
- (42) FAIRCHILD (H.J.) et MICHEL (F.), J. Pharm. Sc.,
1961, 50, p. 966.
- (43) MÜNDEL (K.) et KÄGI (W.). Pharm. Acta Helv., 1957,
32, p. 305.
- (44) DELONCA (H.), PUECH (A.), YOUAKIM (J.) et JACOB
(M.). J. Pharm. Belg., 1967, 22 , p. 21.
- (45) SPENGLER (H.) et KÄLIN (A.). Pharm. Acta Helv.,
1945, 20, p. 219.
- (46) DINI (G.) et SAVOIA (F.). Farmaco, Ed. prat., 1962,
17, p. 160.
- (47) POPESCU (C.), PISLARASU (C.) et PISLARASU (N.).
Farmacia, 1962, 10 , p. 409.
- (48) BROOK (D.B.) et MARSHALL (K.). J. pharm. Sc., 1968,
57 , p. 481.
- (49) NELSON (E.). J. amer. pharm. Assoc., Sc. Ed., 1956, 45,
p. 354.
- (50) HERSEY (J.A.), BAYRAKTAR (G.) et SHOTTON (E.).
J. Pharm. Pharmacol., 1967, 19, p. 24 S.
- (51) DELONCA (H.), PUECH (A.), YOUAKIM (J.) et
SEGURA (G.). J. Pharm. Belg., 1967 , 22 , p. 209.

- (52) SHAFER (E.G.E.), WOLLISH (E.G.) et ENGEL (C.E.).
J. amer. pharm. Assoc., Sc. Ed., 1956, 45 , p. 114.
- (53) WEIS - FOGH (O.). Dansk. Tidsskr. Farm., 1956, 30 ,
suppl. II, p. 276.
- (54) ALBUQUERQUE (A. de) et TAVARES (M.I.). Rev. port.
Farm., 1966, 16 , p. 374.
- (55) AWE (W.) et GELBRECHT (H.). Pharm. Ind., 1955, 17,
p. 544.
- (56) WEBSTER (A.R.) et VAN ABBE (N.J.). J. Pharm.
Pharmacol., 1955, 7 , p. 882.
- (57) SPENGLER (H.) et SCHENKER (E.). Pharm. Acta Helv.,
1937, 12 , p 344.
- (58) LANGAUER (T.) et STEIGER - TRIPPI (K.). Scientia
Pharmaceutica, 1964, 2, p. 162.
- (59) JOACHIM (J.). Thèse, Pharmacie, Montpellier, 1970.
"Au sujet de quelques caractéristiques physiques des
granulés et des comprimés".
- (60) SERRANO (J.J.). Thèse, Pharmacie, Montpellier, 1970.
"A propos du délitement des comprimés. Etude expérimen-
tale critique in vitro et in vivo."
- (61) Pharmacopée française, VIII^e édition, 1965.
Imprimerie MAISONNEUVE.
- (62) Anonyme. Labo-Pharma Prob. Techn., 1968, 16, N^o 162,
p. 38.
- (63) Pharmacopée allemande, D.A.B.7, 1964.
Deutscher Apotheker. Verlag. Stuttgart.
- (64) Pharmacopée belge, V^e édition, 1962.

- (65) Pharmacopée britannique, 1968.
The Pharmaceutical Press, Londres.
- (66) Pharmacopée espagnole, IX^e édition, 1954.
Estades, Editorial, Madrid.
- (67) Pharmacopée helvétique, V^e édition, 1949.
Centrale Fédérale des Imprimeries et du Matériel, Berne.
- (68) Pharmacopée italienne, 1965.
Istituto Poligrafico dello stato, P.V. Rome.
- (69) Pharmacopée d'Etat d'U.R.S.S., IX^e édition, 1961.
- (70) Pharmacopée des Etats-Unis, U.S.P. XVIII, 1970.
Mark Printing Company, Easton. P.A.
- (71) SCHROETER (L.C.), TINGSTAD (J.E.), KNOECHEL (E.)
et WAGNER (J.G.). J. pharm. Sc., 1962, 51, p. 865.
- (72) Pharmacopée internationale, 1967.
Ed. MASSON, Paris.
- (73) MELANDRI (M.) et de GIULI (G.). Farmaco,
Ed. prat., 1966, 21, p. 69.
- (74) MARSHAL (K.) et BROOK (D.B.). J. Pharm. Pharmacol.,
1969, 21, p. 790.
- (75) ROLAND (M.). J. Pharm. Belg., 1967, 22, p. 67.
- (76) FORLANO (A.J.) et CHAVKIN (L.). J. amer. pharm. Assoc.,
Sc. Ed., 1960, 49, p. 67.
- (77) MARKS (A.M.) et SCIARRA (J.J.). J. pharm. Sc., 1968,
57, p. 497.
- (78) WAGNER (J.G.). Drug Intell. clin. Pharm., 1970, 40,
p. 32.
- (79) JACOB (J.T.) et PLEIN (E.). J. pharm. Sc., 1968,
57, p. 789.

- (80) WAGNER (J.G.). Drug Intell. clin. Pharm., 1970, 4,
p. 132.
- (81) BARDET (L.). J. mond. Pharm., 1967, 10, p. 203.
- (82) WAGNER (J.G.). Drug Intell. clin. Pharm., 1970, 4,
p. 17.
- (83) HERSEY (J.A.). Manuf. Chem. Aerosol News , 1969, 40 ,
p. 32.
- (84) WAGNER (J.G.). Drug Intell. clin. Pharm., 1970, 4 ,
p. 77.
- (85) WAGNER (J.G.). Drug Intell. clin. Pharm., 1970, 4 ,
p. 92.
- (86) NOYES (A.A.) et WHITNEY (W.R.). J. amer. chem. Soc.,
1897, 19, p. 930.
- (87) PARROTT (E.L.), WURSTER (D.E.) et HIGUCHI (T.).
J. amer. pharm. Assoc., Sc. Ed., 1955, 44, p. 269.
- (88) NELSON (E.). J. pharm. Sc., 1958, 47, p. 297.
- (89) LEVY (G.). J. pharm. Sc., 1963, 52, p. 1039.
- (90) LEVY (G.) et SAHLI (B.A.). J. pharm. Sc., 1962, 51 ,
p. 58.
- (91) LEVY (G.) et TANSKI (W.). J. pharm. Sc., 1964, 53 ,
p. 679.
- (92) WOOD (J.H.), SYARTO (J.E.) et LETTERMAN (H.) .
J. pharm. Sc., 1965, 54 , p. 1068.
- (93) MILOSOVICH (G.). J. pharm. Sc., 1964, 53, p. 484.
- (94) SOUDER (J.C.) et ELLENBOGEN (W.C.). Drug Stand.,
1958, 26 , p. 77.

- (95) KRUEGER (E.O.) et VLIET (E.B.). J.pharm.Sc., 1962, 51 , p. 181.
- (96) National Formulary XII.
- (97) National Formulary XIII.
- (98) PERNAROWSKI (M.), WOO (W.) et SEARL (R.O.).
J. pharm. Sc., 1968, 57 , p. 1419.
- (99) Anonyme. Pharm. J., 1969, 202, p. 120.
- (100) LEVY (G.) et GUNTOW (R.H.). J. pharm. Sc., 1963, 52, p. 1139.
- (101) LEVY (G.) et HAYES (B.A.). New. Engl. J. Med., 1960, 262, p. 1053.
- (102) LEVY(G.). J. pharm. Sc., 1961, 50, p. 388.
- (103) MITCHELL (A.G.) et SAVILLE (D.J.). J. Pharm. Pharmacol., 1967, 19 , p. 729.
- (104) MARLOWE (E.) et SHANGRAW (R.F.). J. pharm. Sc., 1967 , 56, p. 498.
- (105) GANDERTON (D.), HADGRAFT (J.W.), RISPIN (W.T.)
et THOMPSON (A.G.). Pharm. Acta Helv., 1967, 42 ,
p. 152.
- (106) KROGERUS (V.E.), KRISTOFFERSSON (E.R.) et KAHELA (P.).
Farmaseuttinen Aikakauslehti, Farmaceutiskt Notisblad,
1967, 76, p. 122.
- (107) BARZILAY (R.B.) et HERSEY (J.A.). J. Pharm. Pharmacol.,
1968, 20 , p. 232 S.
- (108) HERSEY (J.A.) et BARZILAY (R.B.). J. pharm.
Pharmacol., 1969, 21, p. 65.

- (109) SCHROETER (L.C.) et WAGNER (J.G.). J. pharm. Sc., 1962, 51 , p. 957.
- (110) RICHTER (A.), MYHRE (B.) et KHANNA (S.C.). J. Pharm. Pharmacol., 1969, 21, p. 409.
- (111) GIBALDI (M.) et FELDMAN (S.). J. pharm. Sc., 1967, 56, p. 1238.
- (112) FINHOLT (P.), KRISTIANSEN (H.), SCHMIDT (O.C.) et WOLD (K.). Medd. Norsk Farm. Selskap., 1966, 28 , p. 31.
- (113) FINHOLT (P.), KRISTIANSEN (H.), SCHMIDT (O.C.) et WOLD (K.). Medd. Norsk Farm. Selskap., 1966, 28, p. 17.
- (114) FINHOLT (P.), PEDERSEN (R.H.), SOLVANG (S.) et WOLD (K.). Medd. Norsk. Farm. Selskap., 1966, 28 , p. 238.
- (115) LEVY (G.), ANTKOVIK (J.M.), PROCKNAL (J.A.) et WHITE (D.C.). J. pharm. Sc., 1963, 52, p. 1047.
- (116) HUBER (H.E.) et CHRISTENSON (G.L.). J. pharm. Sc., 1968, 57 , p. 164.
- (117) POLDERMAN (J.) et BRAAKMAN (D.R.). J. Pharm. Pharmacol., 1968, 20, p. 323.
- (118) GUYER (A.) et BÖHLEN (B.). Chimia, 1963, 17 , p. 82.
- (119) Anonyme. Analyst, 1963, 88, p. 156.
- (120) KOZENY (J.). Sitzber. Akad. Wiss. Wien., 1927, 136 , p. 271.
- (121) CARMAN (P.C.). Trans. Instn. chem. Engrs., 1937, 15 , p. 150.

- (122) GANDERTON (D.) et SELKIRK (A.B.). J. Pharm. Pharmacol., 1970, 22 , p. 345.
- (123) CARMAN (P.C.). J. Soc. chem. Ind., 1938, 57 , p. 225.
- (124) CARMAN (P.C.). J. Soc. chem. Ind., 1939, 58 , p. 1.
- (125) CARMAN (P.C.). Disc. Faraday Soc., 1948, 3 , p. 72.
- (126) CARMAN (P.C.). Soil Sc., 1941, 52, p. 1.
- (127) LEA (F.M.) et NURSE (R.W.). J. Soc. chem. Ind., 1939 , 58 , p. 277.
- (128) BRUNAUER (S.), EMMETT (P.H.) et TELLER (E.). Soc., J. amer.chem. Soc., 1938, 60 , p. 309.
- (129) BARRET (E.P.), JOYNER (L.G.) et HALENDA (P.P.). J. amer. chem. Soc., 1951, 73 , p. 373.
- (130) INNES (W.B.). Anal. Chem., 1957 , 29 , p. 1069.
- (131) CLEMENT (C.), MONTARNAL (R.) et TRAMBOUZE (P.). Revue de l'I F P, 1962, 4, p. 556.
- (132) JOLY (J.P.), VAILLANT (D.) et PONSOLLE (L.). Bull. Soc. chim. Fr., 1967, p. 3182.
- (133) HIGUCHI (T.), ARNOLD (R.D.), TUCKER (S.J.) et BUSSE (L.W.). J. amer. pharm. Assoc., Sc. Ed., 1952, 41, p. 93.
- (134) HIGUCHI (T.), RAO (A.N.), BUSSE (L. W.) et SWINTOSKY (J.V.). J. amer. pharm. Assoc., Sc. Ed., 1953, 42 , p. 194.
- (135) HIGUCHI (T.), NELSON (E.) et BUSSE (L.W.). J. amer. pharm. Assoc., Sc. Ed., 1954, 43, p. 685.

- (136) ARMSTRONG (N.A.) et GRIFFITHS (R.V.). Symposium sur les poudres organisé par la " Pharmaceutical Society of Ireland " et la " Society of cosmetic chemists of Great Britain " à Dublin le 17 Avril 1969. "Surface area measurements in compressed powder systems."
- (137) DUCHENE (D.), PUISIEUX (F.) et LE HIR (A.). Ann. pharm. fr., 1969, 27, p. 309.
- (138) ALLEAUME (M.). Thèse, Sciences, Bordeaux, 1967. " Etude cristallographique de composés sulfamidés."
- (139) VIALARD - GOUDOU (A.) et GIMONET (M.) Labo Pharma, 1971, 19, N° 197, p. 44.
- (140) BRATTON (A.C.) et MARSCHALL (E.K.). J. biol. chem., 1939, 128, p. 537.

DEUXIEME PARTIE

INFLUENCE DES SURFACTIFS NON
IONIQUES SUR LES PROPRIETES
DE GRAINS ET DE COMPRIMES DE
SULFANILAMIDE

—:—:—:—:—:—:—

—:—:—:—:—

—

Ainsi qu'il a déjà été signalé la deuxième partie de ce travail est une étude systématique de l'influence de différents types de surfactifs non ioniques sur les propriétés de grains et de comprimés de sulfanilamide. Au cours de cette partie 32 surfactifs non ioniques ont été utilisés et ils appartiennent aux groupes suivants : éthers de polyoxyéthylène-glycols, esters de polyoxyéthylène-glycols, esters de sorbitanne, esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés.

Dans le cas des grains quatre caractéristiques ont été déterminées = angle de repos, vitesse d'écoulement, volume apparent, vitesse de dissolution du sulfanilamide.

Dans le cas des comprimés il a été procédé à l'étude de l'influence des surfactifs sur la friabilité et la vitesse de délitement.

Il convient d'indiquer en outre que l'effet des surfactifs sur la compressibilité des grains sera analysé dans la troisième partie de ce travail qui est plus particulièrement consacrée à la recherche de l'influence de différents facteurs sur la transmission des forces au sein d'un agglomérat de poudre pendant la compression.

TRAVAUX ANTERIEURS

Bien qu'il existe quelques études sur les comprimés de surfactifs utilisés comme détergents (1 et 2) leur emploi en tant qu'adjuvants de compression est relativement restreint et n'a fait l'objet que de peu de recherches. CHODKOWSKA - GRANICKA (3) a récemment inventorié leurs quelques possibilités d'utilisation dans la technologie des comprimés.

1.- MODE D'INCORPORATION DES SURFACTIFS.-

COOPER et BRECHT (4) envisagent plusieurs possibilités :

- Incorporation en phase interne :
 - . Dissolution du surfactif dans le liquide de mouillage.
- Incorporation en phase externe :
 - . Addition au grain d'une certaine quantité d'amidon préalablement mouillé à l'aide d'une solution alcoolique de surfactif, puis séché.
 - . Pulvérisation d'une solution alcoolique sur les grains.

Les auteurs préfèrent ce dernier mode d'incorporation qui donne les temps de désagrégation les plus courts. FUCHS (5), en revanche utilise une méthode proche de la deuxième technique proposée par COOPER et BRECHT.

2.-INFLUENCE DES SURFACTIFS SUR LES PROPRIETES DES GRAINS ET DES COMPRIMES.-

2.1.-POUVOIR LUBRIFIANT.-

SMILEK (6) comparant les propriétés lubrifiantes des MYRJS 51 et 53 et du BRIJ 35 les trouve identiques et possédant environ $\frac{1}{3}$ de l'efficacité lubrifiante du stéarate de magnésium.

Plus récemment POPESCU (7) utilise à des concentrations de 0,5 et 1 % le TWEEN 20 et le lauryl sulfate de sodium. Il apprécie pour chacun d'eux la force nécessaire à l'éjection du comprimé et constate un bon effet lubrifiant du lauryl sulfate de sodium alors que le TWEEN entraîne un collage important aux poinçons.

Enfin FUCHS (5) mesurant également la force d'éjection étudie une série de surfactifs parmi lesquels des esters, des éthers et des alkyl - éthers de polyoxyéthylène - glycols (BRIJS, MYRJS, CREMOPHOR, EMULGIN), des esters de glycérol et d'éthylène - glycol (TEGIN) et un triester de l'acide phosphorique et de l'éther cétylique du tétraéthylène - glycol (HOSTAPHAT).

Il montre notamment l'importance de la longueur de la chaîne des esters de glycérol essayés. La force d'éjection diminue de C 12 à C 16 mais ne change plus ensuite. Elle est la même pour C 18 que pour C 16.

2.2.- POUVOIR DELITANT.

Certaines substances lipophiles ou aérophiles pouvant se mouiller trop lentement au contact de l'eau ou des sucs digestifs, RITSCHER et RAHMAN (8) préconisent l'utilisation de surfactifs et proposent une méthode permettant de déterminer la quantité minimale de surfactif spécifique, à ajouter.

La substance est disposée à la surface d'un certain volume d'eau et une solution du surfactif est ajoutée jusqu'à ce que le produit soit mouillé et coule au fond du récipient.

WARD et TRACHTENBERG (9) comparent le pouvoir délitant d'un amidon de blé additionné de 20 % de lauryl sulfate de sodium à celui de divers autres produits parmi lesquels de l'amidon, des silicates d'aluminium et de magnésium, de la méthylcellulose, de la cellulose de bois et de l'acide alginique. L'amidon additionné de lauryl sulfate de sodium donne les meilleurs résultats et agit à la fois par effet de mèche et effet gonflant.

ROLAND (10) essaie dans des comprimés de TRIAMTERENE l'action du lauryl sulfate de sodium, du dioctylsulfosuccinate de sodium et du polysorbate 80. Le premier serait néfaste et rendrait le comprimé moins hydrophile, le second serait plus favorable, quant au dernier, le polysorbate 80, il donnerait un délitement " colloïdal " mais excessivement lent.

CHODKOWSKA-GRANICKA et KROWCZYNSKI (11) étudient l'effet du lauryl sulfate de sodium et des TWEENS 20 et 80, ajoutés dans le liquide de granulation, sur les propriétés de comprimés contenant des substances hydrophiles. Les surfactifs écourtent, ici, le temps de délitement des comprimés en accélérant la pénétration de l'eau. Ce phénomène serait essentiellement dû à l'abolition de l'effet hydrophobe des lubrifiants classiques, tels que talc et stéarate de magnésium, qui ont été utilisés lors de la compression.

2.3.- POUVOIR DISSOLVANT.-

Il faut distinguer deux types d'études : les surfactifs pouvant être, soit dans le liquide de dissolution, soit incorporés aux comprimés.

Les essais du premier type n'ont pas de rapport direct avec ce travail mais ils seront cependant étudiés en premier car leurs résultats sont intéressants.

2.3.1.- SURFACTIFS DANS LE LIQUIDE DE DISSOLUTION.-

WURSTER et SEITZ (12) procèdent à une étude dans laquelle des comprimés à larges pores sont utilisés pour suivre le processus de la dissolution. Dans l'eau distillée la surface des pores des comprimés est incomplètement exposée au solvant par suite de leur occlusion par l'air. Des solutions à tension de surface plus faible que celle de l'eau peuvent mouiller la surface entière ce qui a pour conséquence un accroissement du taux de dissolution. L'essai est pratiqué avec du lauryl sulfate de sodium.

L'importance de la tension de surface du liquide de dissolution est confirmée par FINHOLT (13) (14) . Travaillant sur de la phénacétine ou du phénobarbital en poudre l'auteur constate que dans une solution d'acide chlorhydrique diluée une augmentation de la taille des particules entraîne une augmentation de la vitesse de dissolution. Selon FINHOLT ce résultat s'explique par le caractère hydrophobe du produit et par la présence de l'air adsorbé en surface dont la quantité est beaucoup plus importante pour les poudres fines. L'addition de TWEEN 80 donnant un meilleur mouillage du produit fait qu'alors une augmentation de la taille des particules est suivie d'une diminution de la vitesse de dissolution.

GIBALDI (15) détermine le taux de dissolution de l'acide benzoïque dans l'eau et dans les solutions de 1 à 4 % de BRIJ 35 par la méthode des disques tournants et des disques fixes.

Les taux de dissolution dans les solutions du surfactif, par rapport au solvant pur, sont beaucoup plus grands sans agitation qu'avec agitation ce qui suggère la possibilité d'un mécanisme de dissolution différent.

ELWORTHY et LIPSCOMB (16), utilisant des solutions à 1 % de différents CETOMACROGOL constatent une augmentation de la quantité de griséofulvine dissoute. Ils notent que toutes les expériences sont faites bien au dessus de la concentration micellaire critique.

WEINTRAUB (17) en faisant varier la concentration d'une solution de BRIJ 35 de 0,005 à 0,03 % note une augmentation de la dissolution de l'aspirine avec l'augmentation de la concentration en surfactif.

2.3.2.- SURFACTIFS DANS LES PREPARATIONS (GRAINS OU COMPRIMES).-

SOLVANG et FINHOLT (18), poursuivant leurs essais sur l'influence du TWEEN 80 sur la dissolution de la phénacétine, concluent que quelle que soit la localisation du surfactif (dans le liquide d'essai, le liquide de mouillage des grains ou pulvérisé sur les grains), il augmente le taux de dissolution du principe actif à partir des grains ou des comprimés.

LEVY (19) compare l'action d'un lubrifiant hydrophobe, tel que le stéarate de magnésium qui retarde la dissolution de l'acide salicylique, à celle d'un surfactif soluble dans l'eau : le laurylsulfate de sodium qui l'augmente considérablement. Les lubrifiants hydrophobes diminuent l'aire interfaciale produit-solvant ce qui entraîne une diminution du taux de dissolution, les lubrifiants hydrophiles (lauryl sulfate de sodium) n'ont pas cet effet. L'augmentation du taux de dissolution n'est pas due à une modification du pH du microenvironnement ou à une solubilisation micellaire, mais à une meilleure pénétration du solvant dans les comprimés et les grains.

Cette conclusion est aussi celle de FUCHS (20) qui souligne que la concentration des surfactifs dans le liquide au cours de l'essai est trop faible pour qu'il apparaisse des micelles permettant de solubiliser le produit. Selon l'auteur seule intervient l'hydrophilie du surfactif qui permet ou non le mouillage et la pénétration de l'eau dans le grain.

2.4.- REMARQUE SUR L'INFLUENCE DES SURFACTIFS.

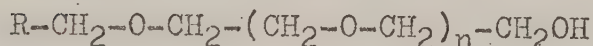
Des travaux de LEVY (21) et de NIEBERGALL (22) portant respectivement sur l'influence du polysorbate 60 et du polysorbate 80 sur l'absorption in vivo des principes actifs et en particulier de l'acide salicylique, montrent un ralentissement de l'absorption qui serait dû à la formation d'un complexe macromoléculaire non absorbé.

TRAVAUX PERSONNELS

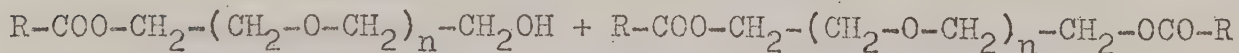
Comme il a déjà été dit, le travail décrit a consisté à étudier l'influence des surfactifs non ioniques à liaison éther ou ester sur les caractéristiques de grains et de comprimés de sulfanilamide (23).

Les surfactifs utilisés sont :

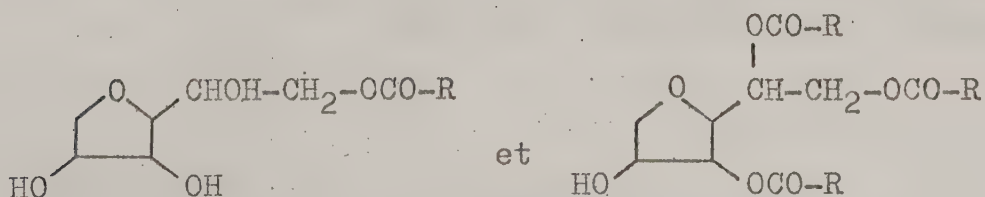
- Des éthers d'alcools à haut poids moléculaire et de polyoxyéthylène-glycols : les BRIJS de formule générale :



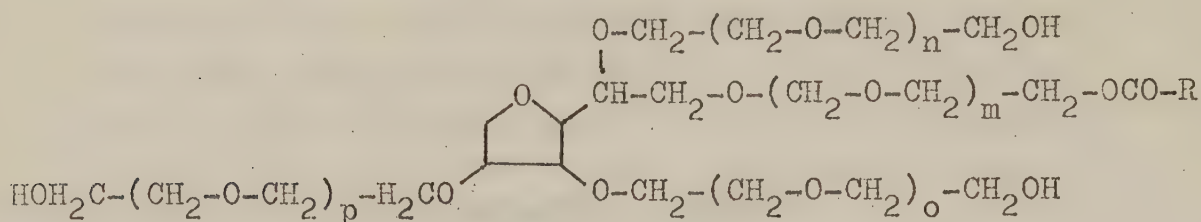
- Des mélanges de monoester et de diester d'acides à haut poids moléculaire et de polyoxyéthylène-glycols : les MYRJS, de formule générale :



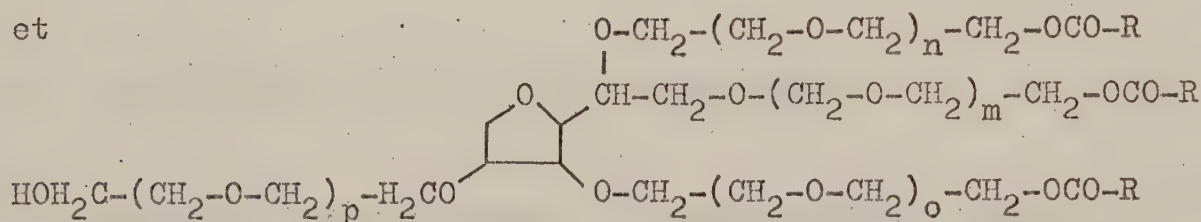
- Des monoesters et des triesters de sorbitanne : les SPANS, de formule générale:



- Des monoesters et des triesters de sorbitanne polyhydroxy-éthylés : les TWEENS, de formule générale :



et



La nature et l'aspect de ces surfactifs sont indiqués dans le tableau XXXV.

Le but principal était de trouver un lien entre l'influence des surfactifs utilisés sur les qualités des grains et des comprimés et certaines de leurs constantes physiques.

Il a ainsi été nécessaire de déterminer un certain nombre de caractéristiques physiques des surfactifs relatives soit à leur consistance : viscosité et point d'écoulement, soit à leur hydrophilie : nombre d'eau, le H L B étant communiqué par le fournisseur.

L'étude a été faite sur un grain pressé de 2,5 % d'humidité résiduelle et de granulométrie comprise entre 400 et 630 μ .

Les propriétés envisagées ont été précédemment signalées :

- pour les grains, l'angle de repos, la vitesse d'écoulement et le volume apparent ;
- pour les comprimés : la friabilité, le délitement et la vitesse de dissolution du principe actif.

Produit	Structure chimique	Aspect à 20°C
BRIJ 30	éther laurylique de polyoxyéthylène-glycol (4)	liquide huileux incolore
BRIJ 35	éther laurylique de polyoxyéthylène-glycol (23)	solide cireux blanc
BRIJ 52	éther cétylique de polyoxyéthylène-glycol (2)	solide cireux blanc
BRIJ 56	éther cétylique de polyoxyéthylène-glycol (10)	solide cireux blanc
BRIJ 58	éther cétylique de polyoxyéthylène-glycol (20)	solide cireux blanc
BRIJ 72	éther stéarylique de polyoxyéthylène-glycol (2)	solide cireux blanc
BRIJ 76	éther stéarylique de polyoxyéthylène glycol (10)	solide cireux blanc
BRIJ 78	éther stéarylique de polyoxyéthylène-glycol (20)	solide cireux blanc
BRIJ 92	éther oléylique de polyoxyéthylène-glycol (2)	liquide huileux jaune
BRIJ 96	éther oléylique de polyoxyéthylène-glycol (10)	semi-solide à liquide huileux blanc
BRIJ 98	éther oléylique de polyoxyéthylène-glycol (20)	solide cireux blanc crème
MYRJ 45	stéarate de polyoxyéthylène-glycol (8)	solide cireux blanc crème
MYRJ 49	stéarate de polyoxyéthylène-glycol (20)	solide cireux blanc
MYRJ 51	stéarate de polyoxyéthylène-glycol (30)	solide cireux blanc
MYRJ 52	stéarate de polyoxyéthylène-glycol (40)	solide cireux blanc
MYRJ 53	stéarate de polyoxyéthylène-glycol (50)	solide cireux jaune pâle
MYRJ 59	stéarate de polyoxyéthylène-glycol (100)	solide cireux blanc
SPAN 20	monolaurate de sorbitanne	liquide huileux ambré
SPAN 40	monopalmitate de sorbitanne	solide pulvérulent ivoire
SPAN 60	monostéarate de sorbitanne	solide pulvérulent ivoire
SPAN 65	tristéarate de sorbitanne	solide pulvérulent blanc
SPAN 80	monooléate de sorbitanne	liquide huileux ambré
SPAN 85	tristéarate de sorbitanne	liquide huileux ambré
TWEEN 20	monolaurate de sorbitanne polyhydroxyéthylé (20)	liquide huileux ambré
TWEEN 21	monolaurate de sorbitanne polyhydroxyéthylé (4)	liquide huileux ambré
TWEEN 40	monopalmitate de sorbitanne polyhydroxyéthylé (20)	liquide huileux jaune brun
TWEEN 60	monostéarate de sorbitanne polyhydroxyéthylé (20)	semi-solide à liquide huileux jaune brun
TWEEN 61	monostéarate de sorbitanne polyhydroxyéthylé (4)	solide cireux jaune brun
TWEEN 65	tristéarate de sorbitanne polyhydroxyéthylé (20)	solide cireux ambre pâle
TWEEN 80	monooléate de sorbitanne polyhydroxyéthylé (20)	liquide huileux ambré
TWEEN 81	monooléate de sorbitanne polyhydroxyéthylé (4)	liquide huileux ambré
TWEEN 85	trioléate de sorbitanne polyhydroxyéthylé (20)	liquide huileux ambré

Tableau XXXV.- Structure et aspect des surfactifs non ioniques utilisés (d'après documentation ATLAS POWDER Company). Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de groupements oxyde d'éthylène dans la molécule.

1.- DETERMINATION DES CARACTERISTIQUES DES SURFACTIFS.-

1.1.- VISCOSITE.-

Certains des surfactifs employés étant solides à la température ordinaire, il a été nécessaire, afin de pouvoir mieux comparer la viscosité de tous les produits, d'opérer à 60° C, température à laquelle tous les surfactifs utilisés se trouvent à l'état liquide. La mesure a été faite à l'aide d'un viscosimètre à mobile tournant EPRECHT Rhéomat 15, en utilisant le mobile A. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau XXXVI.

Tous les surfactifs étudiés se comportent comme des produits newtoniens, le coefficient de viscosité absolue est indépendant du gradient de vitesse (figures 22, 23, 24 et 25).

Dans le cas des BRIJS, éthers d'alcools à haut poids moléculaire et de polyoxyéthylène-glycols, deux conclusions s'imposent :

- Pour un même alcool la viscosité croît avec le nombre de groupements oxyde d'éthylène. L'augmentation sensiblement linéaire est représentée dans la figure 26.
- Pour un même nombre de groupements oxyde d'éthylène la viscosité dépend de la nature de l'alcool, elle est la plus faible lorsque l'alcool est l'alcool oléylique. Elle est plus élevée lorsque c'est l'alcool cétylique et plus élevée encore lorsque c'est l'alcool stéarylique.

Produit	Viscosité à 60°C en cp	Point d'écoulement °C	Nombre d'eau en ml	HLB
BRIJ 30	11	+ 8	12,8	9,7
BRIJ 35	53	+ 33	15,5	16,9
BRIJ 52	11,5	+ 38	11,2	5,3
BRIJ 56	27	+ 28,5	14,3	12,9
BRIJ 58	48	+ 39	15,1	15,7
BRIJ 72	12,5	+ 49,5	10,3	4,9
BRIJ 76	31,5	+ 38	14,1	12,4
BRIJ 78	50	+ 40	15,4	15,3
BRIJ 92	10	+ 11	10,2	4,9
BRIJ 96	25,5	+ 20,5	13,9	12,4
BRIJ 98	41,5	+ 33,5	15,6	15,3
MYRJ 45	27	+ 31,5	9,3	11,1
MYRJ 49	48,5	+ 33	12,2	15,0
MYRJ 51	70,5	+ 36	13,0	16,0
MYRJ 52	103	+ 38	13,5	16,9
MYRJ 53	123	+ 38,5	14,6	17,9
MYRJ 59	266	+ 43	14,8	18,8
SPAN 20	219	+ 17,5	7,7	8,6
SPAN 40	367	+ 50	5,8	6,7
SPAN 60	388	+ 55	4,9	4,7
SPAN 65	55,5	+ 50,5	2,3	2,1
SPAN 80	113,5	- 12,5	5,0	4,3
SPAN 85	42,5	- 22	3,0	1,8
TWEEN 20	68,5	- 8,5	17,7	16,7
TWEEN 21	77,5	+ 7	10,3	13,3
TWEEN 40	80	+ 21	13,9	15,6
TWEEN 60	84,5	+ 28	12,0	14,9
TWEEN 61	113,5	+ 31	5,9	9,6
TWEEN 65	58	+ 33,5	6,6	10,5
TWEEN 80	78	- 11,5	13,3	15,0
TWEEN 81	69,5	- 18	6,9	10,0
TWEEN 85	61	- 18,5	7,3	11,0

Tableau XXXVI - Principales caractéristiques physiques des surfactifs non ioniques utilisés.

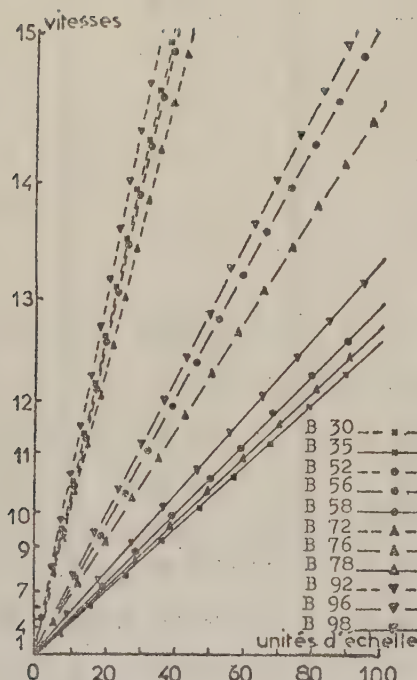


Figure 22.- Rhéogramme des BRIJS

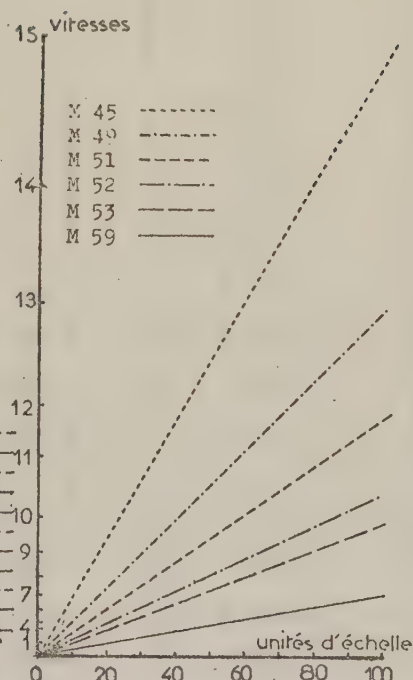


Figure 23.- Rhéogramme des MYRJS

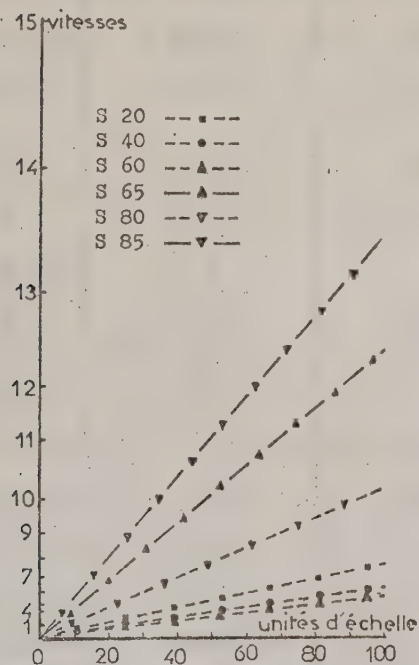


Figure 24.- Rhéogramme des SPANS

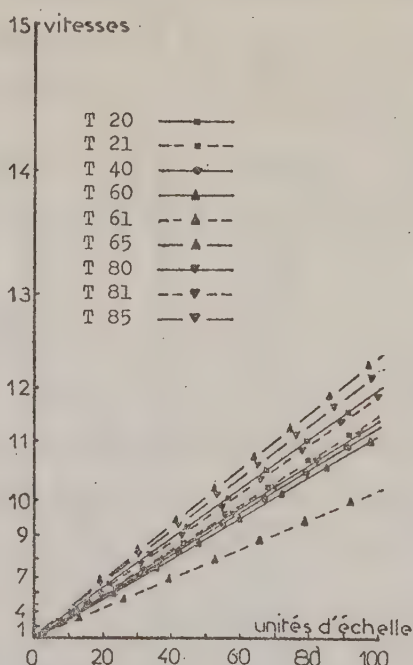


Figure 25.- Rhéogramme des TWEENS

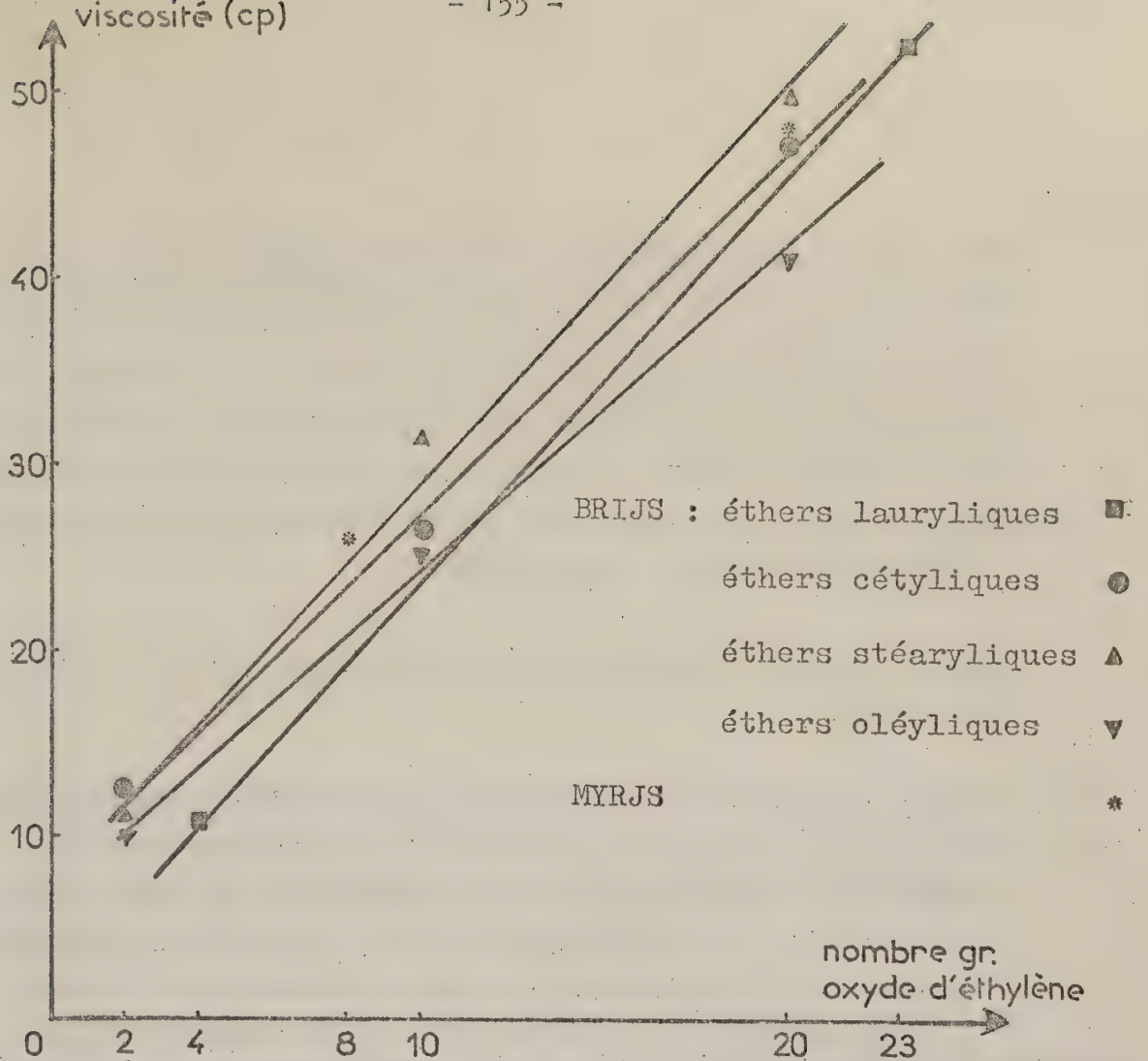


Figure 26.- Relation entre le nombre de groupements oxyde d'éthylène des BRIJS et leur viscosité.

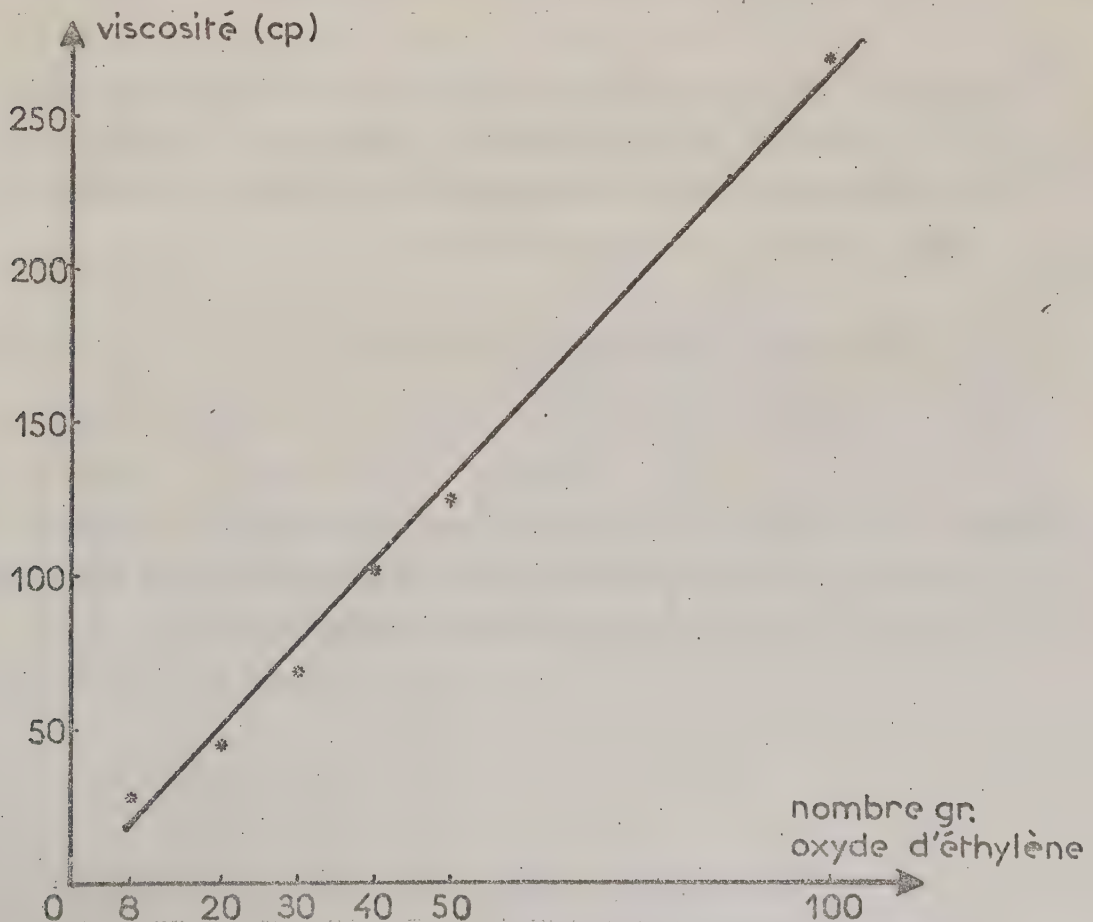


Figure 27.- Relation entre le nombre groupements oxyde d'éthylène des MYRJS et leur viscosité.

Dans le cas des MYRJS qui sont tous des esters de l'acide stéarique et de polyoxyéthylène-glycols la viscosité augmente avec le nombre de groupements oxyde d'éthylène. La figure 27 montre qu'avec ces surfactifs également la viscosité est une fonction linéaire de ce nombre. La figure 26 permet en outre de voir que jusqu'à 20 groupements la viscosité des MYRJS se situe dans la même zone que celle des BRIJS correspondants (éthers de l'alcool stéarylique).

Dans le cas des monoesters de sorbitanne deux remarques s'imposent :

- L'introduction de groupements oxyde d'éthylène entraîne dans ce groupe, contrairement à ce qui se produit pour les surfactifs précédents, une diminution de la viscosité. C'est ainsi que les TWEENS 20, 40, 60 et 80 à 20 groupements oxyde d'éthylène ont une viscosité plus faible que celle des TWEENS 21, 61 et 81 à 4 groupements et que ces derniers ont une viscosité moins élevée que celle des SPANS 20, 40, 60 et 80.
- L'acide a la même influence que l'alcool chez les BRIJS. La viscosité augmente lorsqu'on passe, pour un même nombre de groupements oxyde d'éthylène, de l'acide oléique à l'acide palmitique puis stéarique.

Dans le cas des triesters de sorbitanne, contrairement aux monoesters, une légère augmentation de la viscosité est visible lorsqu'on passe des produits sans oxyde d'éthylène : SPANS 65 et 85, à ceux possédant 20 groupements oxyde d'éthylène : TWEENS 65 et 85. Il est possible de remarquer en outre qu'aussi bien chez les SPANS que chez les TWEENS, les triesters sont plus fluides que les monoesters correspondants.

1.2.- POINT D'ÉCOULEMENT.--

Le point d'écoulement est une constante qui est souvent utilisée pour le contrôle de la consistance des huiles et des graisses à usage industriel. La méthode utilisée pour cette détermination est celle décrite dans la norme française (24) concernant la détermination des points de trouble et d'écoulement des huiles lubrifiantes, huiles combustibles et gas-oils, cette norme est techniquement équivalente à une norme A S T M (25).

L'appareil (figure 28) se compose : d'un tube d'essai placé dans une jaquette formant bain d'air, d'un bain réfrigérant et de deux thermomètres : l'un destiné au tube d'essai, l'autre, ordinaire, au bain réfrigérant.

Le tube d'essai est un cylindre à fond plat, en verre transparent de 30 à 33 mm de diamètre intérieur et de 115 à 125 mm de hauteur. Un trait circulaire indique le niveau de remplissage prévu pour un essai (50 à 57 mm du fond). Il est muni d'un bouchon percé en son milieu pour laisser passer le thermomètre pour point d'écoulement (- 38° C à + 50° C) qui doit être bien centré et maintenu vertical.

La jaquette formant bain d'air bien étanche est en métal (ou en verre). Elle est de forme cylindrique, son fond est plat, sa hauteur est de 115 mm environ, son diamètre intérieur est supérieur de 9 à 13 mm au diamètre extérieur du tube d'essai.

Le tube d'essai est posé sur un disque de liège ou de feutre placé au fond de l'enveloppe formant bain d'air. Le diamètre de ce disque est égal à celui de la jaquette et son épaisseur est de 6,5 mm environ.

Un joint annulaire en feutre, en liège ou autre substance convenable d'une épaisseur de 5 mm environ et d'une largeur suffisante pour remplir l'espace annulaire compris entre le tube et le bain d'air, entoure le tube. Il doit être suffisamment élastique pour adhérer au récipient et assez dur pour conserver sa forme. Le but de ce joint est d'empêcher le contact direct entre le tube d'essai et la jaquette.

Le bain réfrigérant est pourvu d'un support pour maintenir la jaquette dans une position verticale. Ses dimensions et sa forme ne sont pas fixées par la norme. Il est constitué, suivant la température désirée, soit de glace pilée, soit de glace pilée additionnée de chlorure de sodium, soit enfin de carboglace dans l'alcool.

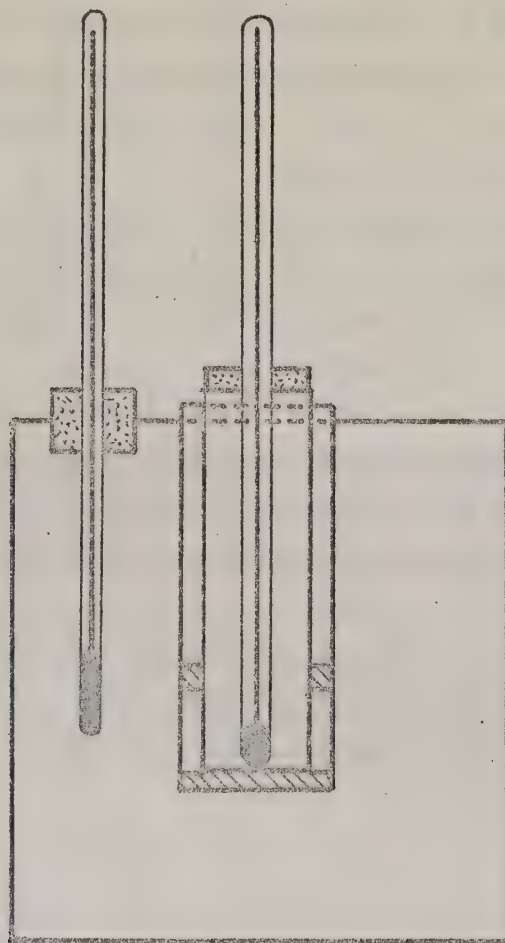


Figure 28.- Appareillage pour la détermination du point d'écoulement.

Le point d'écoulement est la température à laquelle le produit ne s'écoule plus quand le tube d'essai est maintenu horizontal pendant cinq secondes, majorée de 3° C.

Les valeurs trouvées sont reproduites dans le tableau XXXVI et il est possible de faire des remarques assez analogues à celles indiquées pour la viscosité.

Chez les BRIJS à nombre de groupements oxyde d'éthylène égal, le point d'écoulement augmente de l'éther oléylique à l'éther cétylique puis stéarylique.

Chez les MYRJS le point d'écoulement augmente légèrement avec la teneur en groupements oxyde d'éthylène.

Chez les SPANS le point d'écoulement croît de l'ester oléique à l'ester laurique puis palmitique et stéarique. Le point d'écoulement du triester (SPAN 85) est plus faible que celui du monoester (SPAN 80) . L'introduction d'oxyde d'éthylène entraîne une diminution du point d'écoulement. C'est ainsi qu'il passe de + 17,5° C pour le SPAN 20 à + 7° C pour le TWEEN 21 puis à - 8,5° C pour le TWEEN 20.

1.3.- NOMBRE D'EAU.-

La mesure du " nombre d'eau " proposée par GREENWALD, BROWN et FINEMAN (26) puis reprise par ANGELESCU et BARBULESCU (27) est une méthode permettant d'apprécier l'hydrophilie des surfactifs.

Dans les expériences réalisées dans ce travail, la mesure a été effectuée de la façon suivante : 1 g de produit est dissous dans un solvant convenable (dioxanne ou dioxanne + 5 % de benzène) et de l'eau est ajoutée progressivement à la burette. Le " nombre d'eau " est la quantité d'eau en ml qui provoque l'apparition du premier trouble persistant. Dans le cas des SPANS et des TWEENS le nombre d'eau a été déterminé dans le dioxanne seul. Dans le cas des MYRJS et des BRIJS pour lesquels il est très élevé dans le dioxanne (supérieur à 150 ml) il l'a été dans du dioxanne contenant 5 % de benzène.

Les résultats sont inscrits dans le tableau XXXVI. Il est surtout intéressant de noter (figure 29) que dans tous les groupes de surfactifs, comme l'avait d'ailleurs indiqué GREENWALD, le nombre d'eau est sensiblement fonction linéaire du H L B.

1.4.- H L B .-

Les valeurs H L B qui sont reportées dans le tableau XXXVI, sont les valeurs H L B de GRIFFIN théoriques indiquées par le fournisseur. Il convient de noter que la plupart d'entre elles ont été vérifiées expérimentalement dans notre laboratoire par M. SEILLER (28).

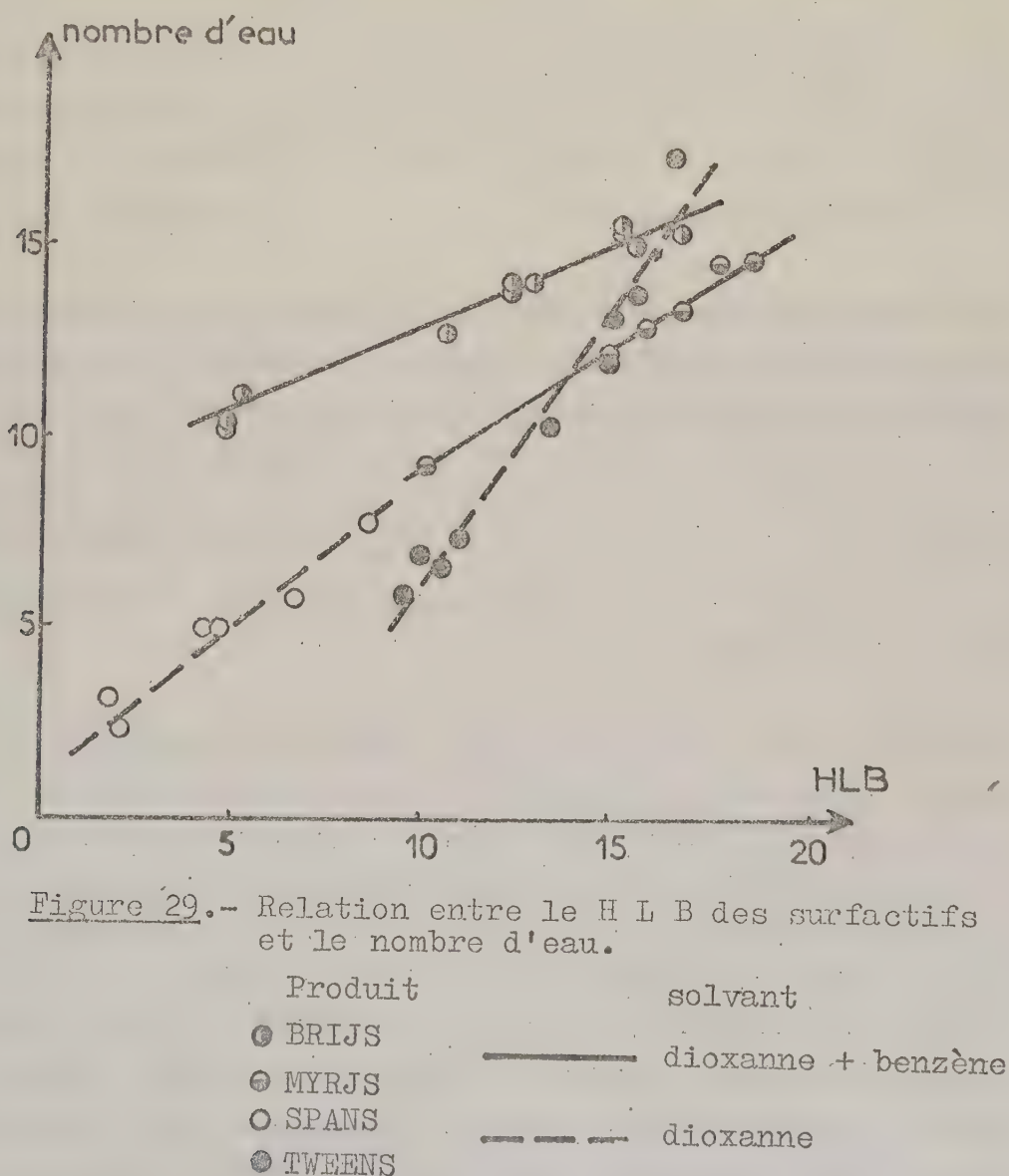


Figure 29.- Relation entre le H L B des surfactifs et le nombre d'eau.

2.- INFLUENCE DES SURFACTIFS SUR LES CARACTERISTIQUES DES GRAINS ET DES COMPRIMES.-

2.1.- PARTIE EXPERIMENTALE.-

2.1.1.- FABRICATION DES GRAINS ET DES COMPRIMES.-

Les expériences, comme il a déjà été dit, ont été faites à l'aide d'un grain pressé de granulométrie comprise entre 400 et 630 μ et de 2,5 % d'humidité résiduelle. L'addition des surfactifs a été réalisée en versant progressivement sur 100 g de grain en rotation dans une turbine de 14 cm de diamètre, 20 ml d'une solution acétonique plus ou moins concentrée du produit à étudier. Un essai réalisé avec une solution colorée a permis de voir que dans ces conditions la répartition est suffisamment homogène.

Des expériences ont été faites avec des concentrations très différentes de surfactifs. Lors de l'étude sur les grains tous les surfactifs ont été essayés à la concentration de 4 %. En outre, pour les BRIJS, des concentrations inférieures ont été utilisées : 3, 2, 1 et 0,5 %; pour les MYRJS, SPANS et TWEENS, des essais ont été faits avec une concentration de 1 %. Lors de l'étude sur les comprimés, seule la concentration de 1 % a été utilisée.

La compression a été effectuée, comme précédemment, sur une machine alternative KORSCH EKO, munie de poinçons de 12 mm de diamètre, plats à chanfrein. Le réglage de la chambre de compression a été fait dans chaque cas de telle sorte que les comprimés obtenus pèsent 500 mg. En général des comprimés de deux duretés différentes ont été préparés 1,5 kg et 4 kg (mesurée à l'appareil STOKES). Cependant il faut noter qu'à la concentration étudiée, il n'est pas possible avec un certain nombre des surfactifs essayés d'atteindre cette dernière dureté. C'est le cas notamment pour tous les TWEENS, les SPANS 20, 80 et 85, les BRIJS 30, 52, 92 et 96 et le MYRJ 45. Les autres surfactifs permettent d'obtenir les deux duretés et d'une manière générale il convient de noter que les comprimés les plus satisfaisants sur le plan mécanique sont ceux obtenus avec les MYRJS (sauf le MYRJ 45).

2.1.2.--DESCRIPTION DES ESSAIS.--

2.1.2.1.--SUR LES GRAINS.--

Les déterminations effectuées ont été décrites précédemment :

- Angle de repos (page 73).
- Vitesse d'écoulement (page 73).
- Volume apparent (page 74) seul le volume apparent après tassement a été retenu.
- Vitesse de dissolution (page 74).

2.1.2.2.--SUR LES COMPRIMES.--

Considérant que l'action des surfactifs sur la vitesse de dissolution du principe actif, à partir des comprimés, s'exerçait dans le même sens que pour les grains, les seules déterminations effectuées ont été :

- Délitement (page 105).
- Friabilité (page 106).

2.2.- RESULTATS ET DISCUSSION.-

2.2.1.- GRAINS DE SULFANILAMIDE.-

2.2.1.1.- ANGLE DE REPOS.-

Les résultats sont reproduits dans le tableau XXXVII.

Produit	Angle repos C: 4%	Produit	Angle de repos		Produit	Angle de repos		Produit	Angle de repos	
			C: 1%	C: 4%		C: 1%	C: 4%		C: 1%	C: 4%
BRIJ 30	38°30'	MYRJ 45	38°30'	40°	SPAN 20	33°30'	38°30'	TWEEN 20	40°	40°
BRIJ 35	36°30'	MYRJ 49	40°	40°	SPAN 40	37°30'	38°30'	TWEEN 21	36°30'	40°30'
BRIJ 52	37°30'	MYRJ 51	38°30'	37°30'	SPAN 60	37°30'	36°30'	TWEEN 40	37°30'	40°
BRIJ 56	37°30'	MYRJ 52	40°	38°30'	SPAN 65	38°30'	38°30'	TWEEN 60	38°30'	40°30'
BRIJ 58	36°30'	MYRJ 53	40°	40°	SPAN 80	37°30'	38°30'	TWEEN 61	37°30'	40°30'
BRIJ 72	37°30'	MYRJ 59	37°30'	37°30'	SPAN 85	36°30'	40°30'	TWEEN 65	38°30'	43°
BRIJ 76	35°							TWEEN 80	38°30'	40°30'
BRIJ 78	36°30'							TWEEN 81	37°30'	40°
BRIJ 92	37°30'							TWEEN 85	38°30'	40°30'
BRIJ 96	40°									
BRIJ 98	37°30'									

Tableau XXXVII.- Grains de sulfanilamide. Influence de surfactifs non ioniques sur l'angle de repos (sans surfactif la valeur de l'angle est de 37° 30' pour le lot utilisé).

Les BRIJS et les SPANS ne modifient pas sensiblement la valeur de l'angle de repos. Seules quelques légères variations sont observées dans le sens d'une diminution pour le BRIJ 76 (à la concentration de 4 %) et d'une augmentation pour le BRIJ 96 et le SPAN 85.

Dans le cas des MYRJS, bien qu'il n'y ait pas de variations très significatives, quelques modifications sont à noter : les MYRJS 49 et 53 augmentent la valeur de l'angle de repos quelle que soit leur concentration, le MYRJ 52 ne l'augmente qu'aux faibles concentrations (1 %) et le MYRJ 45 à la concentration la plus forte (4 %).

Pour les TWEENS les résultats sont plus homogènes : tous provoquent à 4 % une légère augmentation de la valeur de l'angle. A 1 % l'augmentation est maximale avec le TWEEN 20. A 4 % elle l'est avec le TWEEN 65.

Dans l'ensemble il ne semble donc pas y avoir d'influence très nette sur l'angle de repos. Les légères modifications notées, qui se font en général dans le sens d'une augmentation, ne semblent pas avoir de rapport direct avec les caractéristiques physiques des produits.

2.2.1.2.- VITESSE D'ÉCOULEMENT

Les résultats sont indiqués dans le tableau XXXVIII.

Tous les surfactifs améliorent de façon plus ou moins notable la vitesse d'écoulement (exception faite du BRIJ 72, du MYRJ 59 et du TWENN 61 aux concentrations de 4 %). Cette amélioration pourrait être due à une régularisation de la forme des grains. Plusieurs conclusions peuvent être tirées des résultats trouvés.

Il semble possible de faire un rapprochement entre l'influence des surfactifs sur la vitesse d'écoulement du grain et leur consistance à la température ambiante.

Il paraît possible en particulier de la relier au point d'écoulement qui est indiqué pour chaque produit dans le tableau XXXVIII. A l'intérieur d'un groupe chimique donné (BRIJS, MYRJS, SPANS ou TWEENS) les surfactifs augmentent d'autant plus la vitesse d'écoulement du grain que leur point d'écoulement est plus faible (exception faite pour les SPAN et TWEEN 20 en particulier).

Il faut également remarquer l'importance de la concentration du surfactif. Certains qui améliorent nettement l'écoulement pour une faible concentration (1 %) deviennent pour une concentration plus importante (4 %) soit beaucoup moins actifs (MYRJ 45 et TWEEN 65 par exemple) soit totalement inactifs (MYRJ 59) soit même néfastes (TWEEN 61). Inversement, certains peu actifs à 1 % sont particulièrement efficaces à 4 % (MYRJ 49, tous les SPANS notamment les SPANS 80 et 85). Pour quelques surfactifs cependant la concentration semble peu déterminante (MYRJ 51 et TWEENS 20 et 21 par exemple).

Produit	Point d'écoul. °C	Vitesse d'écoul. C: 4%		Produit	Point d'écoul. °C	Vitesse d'écoulement C: 1% C: 4%	
BRIJ 30	+ 8	14,1		MYRJ 45	+ 31,5	11,1	10,4
BRIJ 35	+ 33	9,2		MYRJ 49	+ 33	8,5	9,9
BRIJ 52	+ 38	8,9		MYRJ 51	+ 36	9,3	9,4
BRIJ 56	+ 28,5	10,0		MYRJ 52	+ 38	9,4	8,8
BRIJ 58	+ 39	8,9		MYRJ 53	+ 38,5	8,2	9,1
BRIJ 72	+ 49,5	7,5		MYRJ 59	+ 43	9,6	8,0
BRIJ 76	+ 38	10,3					
BRIJ 78	+ 40	10,2					
BRIJ 92	+ 11	13,0					
BRIJ 96	+ 20,5	10,4					
BRIJ 98	+ 33,5	8,5					

Produit	Point d'écoul. °C	Vitesse d'écoulement C: 1% C: 4%		Produit	Point d'écoul. °C	Vitesse d'écoulement C: 1% C: 4%	
SPAN 20	+ 17,5	9,8	11,2	TWEEN 20	- 8,5	9,4	9,0
SPAN 40	+ 50	8,1	9,0	TWEEN 21	+ 7	10,2	10,1
SPAN 60	+ 55	8,2	9,4	TWEEN 40	+ 21	10,6	9,4
SPAN 65	+ 50,5	8,4	9,1	TWEEN 60	+ 28	10,7	9,6
SPAN 80	- 12,5	8,7	11,3	TWEEN 61	+ 31	9,9	7,5
SPAN 85	- 22	8,7	11,0	TWEEN 65	+ 33,5	11,1	9,1
				TWEEN 80	- 11,5	10,4	9,2
				TWEEN 81	- 18	10,4	9,7
				TWEEN 85	- 18,5	10,4	9,8

Tableau XXXVIII.- Grains de sulfanilamide. Influence de surfactifs non ioniques et de leur concentration (C) sur la vitesse d'écoulement en g/s, (sans surfactif , la vitesse est de 8 g/s pour le lot utilisé).

Quelques BRIJS utilisés à cinq concentrations différentes illustrent ces faits dans le tableau XXXIX.

Concentration en surfactif	0,5 %	1 %	2 %	3 %	4 %
Vitesse d'écoulement avec BRIJ 30	11,1	11,3	11,1	11,5	14,1
BRIJ 35	9,6	9,3	8,9	8,9	9,2
BRIJ 72	10,6	10,7	9,0	7,5	7,5

Tableau XXXIX.— Grains de sulfanilamide. Influence de la concentration en BRIJS sur la vitesse d'écoulement.

.1.3.— VOLUME APPARENT.—

Les résultats indiqués dans le tableau XL confirment dans l'ensemble ceux obtenus pour la vitesse d'écoulement.

Produit	V. app. C: 4%	Produit	V. apparent C: 1% C: 4%		Produit	V. apparent C: 1% C: 4%		Produit	V. apparent C: 1% C: 4%	
BRIJ 30	154	MYRJ 45	160	156	SPAN 20	166	154	TWEEN 20	168	160
BRIJ 35	154	MYRJ 49	161	152	SPAN 40	168	164	TWEEN 21	162	156
BRIJ 52	164	MYRJ 51	160	154	SPAN 60	172	164	TWEEN 40	160	160
BRIJ 56	158	MYRJ 52	157	156	SPAN 65	168	162	TWEEN 60	160	152
BRIJ 58	160	MYRJ 53	164	156	SPAN 80	168	160	TWEEN 61	160	168
BRIJ 72	174	MYRJ 59	164	156	SPAN 85	174	159	TWEEN 65	152	150
BRIJ 76	158							TWEEN 80	160	156
BRIJ 78	157							TWEEN 81	162	160
BRIJ 92	158							TWEEN 85	164	160
BRIJ 96	164									
BRIJ 98	165									

Tableau XL.— Grains de sulfanilamide. Influence de surfactifs non ioniques et de leur concentration (C) sur le volume apparent après tassement en ml, (sans surfactif le volume est de 168 ml/100 g, pour le lot utilisé).

A la concentration de 4 % tous les surfactifs, exceptés le BRIJ 72 et le TWEEN 61 diminuent plus ou moins le volume apparent qui sans surfactif est de 168 ml pour 100 g de grain du lot utilisé. A la concentration de 1 % cette diminution du volume est beaucoup plus faible voire nulle et une augmentation est même observée pour les SPANS 60 et 85. Le cas du BRIJ 72 (qui augmente le volume apparent) et celui du BRIJ 98 (dont l'action est faible) sont un peu particuliers. Ces surfactifs ainsi qu'il est indiqué dans le tableau XLI voient en effet aux faibles concentrations, leur action devenir plus favorable.

Pour d'autres, comme le BRIJ 30, il n'y a pas de modification en fonction de la concentration.

Concentration en surfactif	0,5 %	1 %	2 %	3 %	4 %
Volume apparent en ml					
avec BRIJ 30	156	154	154	154	154
BRIJ 72	164	166	169	175	174
BRIJ 98	165	158	160	156	156

Tableau XLI. - Grains de sulfanilamide. Influence de la concentration en BRIJS sur le volume apparent après tassement.

2.2.1.4.- VITESSE DE DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF IN VITRO.-

En se fondant sur les résultats obtenus sans surfactif, les quantités de sulfanilamide dissous ont été mesurées seulement après 10 minutes qui est le temps donnant les résultats les plus significatifs.

Les résultats sont indiqués dans le tableau XLIII.

Produit	HLB	Nbre d'eau	% sulfan. dissous C : 4%	Produit	HLB	Nbre d'eau	% sulfanilamide dissous	
							C: 1%	C: 4%
BRIJ 30	9,7	12,8	77,5	MYRJ 45	11,1	9,3	74	52
BRIJ 35	16,9	15,5	90,5	MYRJ 49	15,0	12,2	66,5	65,5
BRIJ 52	5,3	11,2	54	MYRJ 51	16,0	13,0	78,5	72
BRIJ 56	12,9	14,3	81	MYRJ 52	16,9	13,5	80	73
BRIJ 58	15,7	15,1	84	MYRJ 53	17,9	14,6	75,5	72
BRIJ 72	4,9	10,3	55	MYRJ 59	18,8	14,8	78,5	78
BRIJ 76	12,4	14,1	83,5					
BRIJ 78	15,3	15,4	89					
BRIJ 92	4,9	10,2	50					
BRIJ 96	12,4	13,9	80,5					
BRIJ 98	15,3	15,6	82					

Produit	HLB	Nbre d'eau	% sulfanilamide dissous		Produit	HLB	Nbre d'eau	% sulfanilamide dissous	
			C: 1%	C: 4%				C: 1%	C: 4%
SPAN 20	8,6	7,7	46,5	46	TWEEN 20	16,7	17,7	85	76,5
SPAN 40	6,7	5,8	74	64	TWEEN 21	13,3	10,3	79,5	66,5
SPAN 60	4,7	4,9	73	71,5	TWEEN 40	15,6	13,9	71	70
SPAN 65	2,1	2,3	69	63,5	TWEEN 60	14,9	12,0	80	73,5
SPAN 80	4,3	5,0	72	46	TWEEN 61	9,6	5,9	66,5	48
SPAN 85	1,8	3,0	79,5	75	TWEEN 65	10,5	6,6	75,5	54
					TWEEN 80	15,0	13,3	79,5	75
					TWEEN 81	10,0	6,9	72	68,5
					TWEEN 85	11,0	7,3	74	75

Tableau XLIII. - Grains de sulfanilamide. Influence de surfactifs non ioniques et de leur concentration (C) sur la dissolution du principe actif in vitro (sans surfactif la quantité de sulfanilamide dissous après 10 mn est de 82 %).

La plupart des surfactifs utilisés en formant un film protecteur autour des grains diminuent la vitesse de dissolution du sulfanilamide. Il convient toutefois de noter que leur action dépend d'une part de leur hydrophilie et d'autre part de leur concentration dans le grain.

L'hydrophilie est déterminante. Les surfactifs lipophiles ralentissent très nettement la dissolution du principe actif alors que l'action des surfactifs hydrophiles est faible ou nulle. A 4 % certains BRIJS hydrophiles (BRIJS 35, 58, 76, 78)

améliorent même faiblement la dissolution du principe actif. A l'intérieur d'un groupe donné de surfactifs il y a une relation certaine entre l'influence sur la vitesse de dissolution et le H L B ou mieux le nombre d'eau. Plus ce dernier est élevé et moins en général la vitesse de dissolution est diminuée.

L'effet de la concentration est mis en évidence par la figure 30 qui représente l'action de BRIJS à cinq concentrations différentes (0,5, 1, 2, 3 et 4 %). Remarquons que pour les BRIJS de même H L B mais de nombres d'eau légèrement différents l'influence sur la dissolution va dans le même sens que la dernière valeur.

Ces résultats sont en accord avec ceux antérieurement décrits. Dans nos expériences les surfactifs se trouvent dans le milieu de dissolution à une concentration bien inférieure à la C M C et n'ont donc pas d'action solubilisante. Les surfactifs utilisés forment un film à la surface des grains. Sauf dans le cas des produits très hydrophiles ce film est peu mouillable. Le principe actif est ainsi isolé du milieu d'essai et sa dissolution est ralentie.

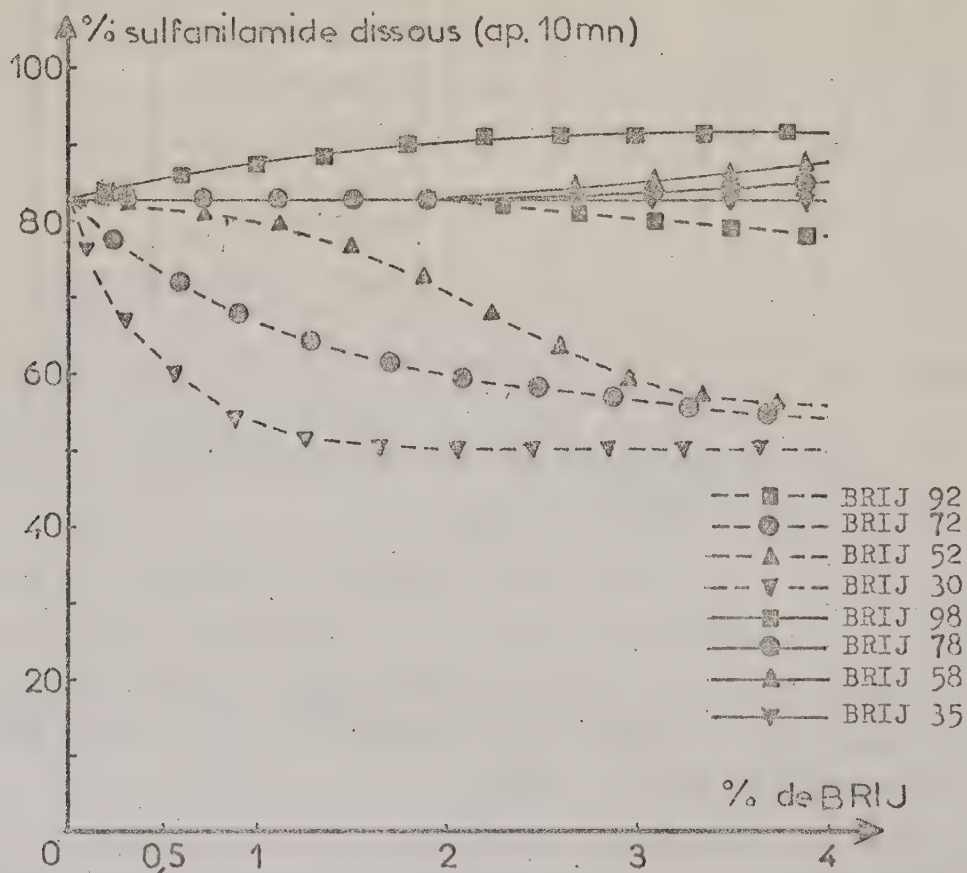


Figure 30.- Grains de sulfanilamide. Influence de la concentration en BRIJS sur la vitesse de dissolution du principe actif.

2.2.2.- COMPRIMES DE SULFANILAMIDE.-

Comme il a été dit les essais ont été faits avec une concentration de surfactifs égale à 1 %. Avec la plupart des produits, des comprimés de deux duretés différentes ont été préparés 1,5 kg et 4 kg. Toutefois la dernière dureté n'a pu être atteinte avec certains surfactifs. La concentration de 4 % est pratiquement une concentration maximale. Au delà il se produit dans de très nombreux cas un collage important sur les poinçons.

2.2.2.1.- DELITEMENT.-

Comme l'indiquent les résultats reproduits dans le tableau XLIII, tous les surfactifs augmentent le temps de délitement des comprimés.

Produit	T. délit. Dureté		Produit	T. délit. Dureté		Produit	T. délit. Dureté		Produit	T. délit. Dureté
	1,5kg	4kg		1,5kg	4kg		1,5kg	4kg		1,5 kg
BRIJ 30	130	-	MYRJ 45	139	-	SPAN 20	57	-	TWEEN 20	90
BRIJ 35	19	36	MYRJ 49	33	65	SPAN 40	141	212	TWEEN 21	104
BRIJ 52	70	-	MYRJ 51	26	47	SPAN 60	119	164	TWEEN 40	55
BRIJ 56	36	74	MYRJ 52	26	47	SPAN 65	130	296	TWEEN 60	109
BRIJ 58	19	38	MYRJ 53	20	41	SPAN 80	71	-	TWEEN 61	99
BRIJ 72	102	126	MYRJ 59	21	50	SPAN 85	35	-	TWEEN 65	72
BRIJ 76	40	65							TWEEN 80	75
BRIJ 78	26	45							TWEEN 81	170
BRIJ 92	55	-							TWEEN 85	239
BRIJ 96	43	-								
BRIJ 98	31	51								

Tableau XLIII.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de surfactifs non ioniques sur le temps de délitement, (sans surfactif le temps de délitement est de 17 s pour les comprimés de 1,5 kg de dureté et de 21 s pour ceux de 4 kg, pour le lot utilisé).

Le groupe des MYRJS est avec les BRIJS celui qui dans l'ensemble allonge le moins le délitement. En revanche c'est dans le groupe des SPANS et des TWEENS que se trouvent les produits qui ralentissent le plus le délitement.

Comme dans l'essai portant sur la vitesse de dissolution des grains, c'est le caractère hydrophile ou lipophile des surfactifs qui détermine leur action. A l'intérieur d'un groupe chimique bien déterminé le temps de délitement est d'autant plus allongé que le surfactif est plus lipophile. Ce sont les surfactifs affectés du nombre d'eau le moins élevé qui augmentent le plus le temps de délitement.

2.2.2.2.- FRIABILITE.-

Les résultats sont indiqués dans le tableau XLIV.

Produit	% de perte Dureté		Produit	% de perte Dureté		Produit	% de perte Dureté		Produit	% pert Duret 1,5kg
	1,5kg	4kg		1,5kg	4kg		1,5kg	4kg		
BRIJ 30	19,4	-	MYRJ 45	1,1	-	SPAN 20	3,1	-	TWEEN 20	0,7
BRIJ 35	+++	2,2	MYRJ 49	2,4	1,0	SPAN 40	4,0	1,2	TWEEN 21	1,2
BRIJ 52	7,1	-	MYRJ 51	4,6	1,1	SPAN 60	2,7	1,4	TWEEN 40	1,2
BRIJ 56	4,7	1,3	MYRJ 52	7,7	1,1	SPAN 65	2,7	1,1	TWEEN 60	0,8
BRIJ 58	+++	0,9	MYRJ 53	9,4	1,3	SPAN 80	3,3	-	TWEEN 61	4,1
BRIJ 72	+++	1,8	MYRJ 59	+++	1,1	SPAN 85	5,9	-	TWEEN 65	1,6
BRIJ 76	4,9	0,9							TWEEN 80	0,7
BRIJ 78	+++	1,0							TWEEN 81	1,1
BRIJ 92	+++	-							TWEEN 85	1,1
BRIJ 96	2,8	-								
BRIJ 98	+++	1,4								

Tableau XLIV.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de surfactifs non ioniques sur la friabilité, (sans surfactif le pourcentage de perte est de 4,8 pour les comprimés de 1,5 kg de dureté et de 2,4 pour ceux de 4 kg, pour le lot utilisé).

+++ les comprimés sont cassés après l'essai.

- il n'est pas possible d'obtenir des comprimés de cette dureté.

Pour une dureté de 1,5 kg la majorité des BRIJS augmente considérablement la friabilité (exception faite du BRIJ 96). Les TWEENS au contraire la diminuent nettement. Seul le TWEEN 61 a un effet peu marqué. Les SPANS ont la même action que les TWEENS mais moins prononcée (et exception faite du SPAN 85). Avec les MYRJS il est possible d'observer une augmentation progressive de la friabilité avec le nombre de groupements oxyde d'éthylène . La friabilité pour une dureté de 1,5 kg passe d'une valeur relativement faible 1,1 % pour le MYRJ 45 (8 groupements oxyde d'éthylène) à une valeur très élevée pour le MYRJ 59 (100 groupements oxyde d'éthylène) tous les comprimés se trouvant alors brisés.

Pour une dureté de 4 kg tous les surfactifs avec lesquels il est possible d'obtenir des comprimés diminuent la friabilité.

3.- CONCLUSION.

Le travail décrit dans ce chapitre correspond à un examen systématique de l'influence de différents types de surfactifs non ioniques, sur les propriétés de grains et de comprimés de sulfanilamide.

L'étude a porté sur plus de 30 surfactifs appartenant aux groupes suivants : éthers de polyoxyéthylène-glycols (BRIJS), esters de polyoxyéthylène-glycols (MYRJS), esters de sorbitanne (SPANS) et esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés (TWEENS). Elle s'est déroulée en deux temps : détermination de certaines caractéristiques physiques des surfactifs utilisés, influence proprement dite des surfactifs sur les propriétés des grains et des comprimés.

CARACTERISTIQUES DES SURFACTIFS. Les caractéristiques qui ont été déterminées sont celles susceptibles d'avoir un lien avec l'action des surfactifs sur les propriétés des grains et des comprimés. Parmi les résultats obtenus il convient de souligner les suivants :

Viscosité (à 60° C). Tous les surfactifs utilisés se comportent comme des produits newtoniens. Dans le cas des BRIJS la viscosité augmente avec le nombre de groupements oxyde d'éthylène et dépend d'autre part de la nature de l'alcool aliphatique. Elle croît lorsqu'on passe de l'alcool oléylique à l'alcool cétylique et à l'alcool stéarylique. Dans le cas des MYRJS, comme dans celui des BRIJS, la viscosité est d'autant plus grande que le nombre de groupements oxyde d'éthylène est élevé. En revanche, chez les esters de sorbitanne, l'introduction de groupements oxyde d'éthylène entraîne une diminution de la viscosité.

Point d'écoulement (" pour point "). Comme la viscosité, celui-ci est lié à la nature de la chaîne lipophile du surfactif et au nombre de groupements oxyde d'éthylène dans la molécule.

Nombre d'eau. Dans tous les groupes de surfactifs étudiés, le nombre d'eau est sensiblement une fonction linéaire de la balance hydrophile-lipophile (H L B).

INFLUENCE DES SURFACTIFS SUR LES PROPRIETES DES GRAINS

ET DES COMPRIMES DE SULFANILAMIDE.-

Grains :

- La plupart des surfactifs étudiés améliorent la fluidité du grain. Cette propriété semble pouvoir être reliée au point d'écoulement des surfactifs. Elle peut s'expliquer par la formation d'un film rendant plus régulière la surface des grains.
- Dans les conditions où ils ont été utilisés, la majorité des surfactifs examinés ralentit la vitesse de dissolution in vitro du sulfanilamide. Au moment de l'essai, ils sont présents dans le milieu de dissolution à une concentration inférieure à la concentration micellaire critique (C M C) et ils ne peuvent entraîner une solubilisation du sulfanilamide. Ils n'interviennent sur la vitesse de dissolution que parce qu'ils forment un film à la surface des grains. Dans ces conditions, il est logique que leur action dépende essentiellement de leur hydrophilie, c'est à dire de leur H L B ou de leur nombre d'eau. Plus ce dernier est élevé et moins la vitesse de dissolution du principe actif est ralentie.

Comprimés :

- Il est difficile, avec la plupart des surfactifs étudiés, en particulier avec les TWEENS, d'obtenir des comprimés de dureté élevée. Seuls les MYRJS permettent l'obtention de comprimés présentant une dureté importante. En outre de nombreux produits favorisent le collage des comprimés à la matrice et aux poinçons.
- Les BRIJS, les SPANS et les TWEENS provoquent un allongement du temps de délitement et une faible diminution de la friabilité. L'action sur le temps de délitement est essentiellement liée à l'hydrophilie des surfactifs, notamment à leur nombre d'eau : plus celui-ci est élevé moins le temps de délitement est augmenté.
- Dans le cas des MYRJS, l'augmentation du temps de délitement est plus faible et l'action sur la friabilité est fonction, pour les faibles duretés, du nombre de groupements oxyde d'éthylène dans la molécule du surfactif : plus celui-ci est élevé, plus les comprimés sont friables.

Au total, il apparaît que les surfactifs étudiés peuvent être utilisés dans la fabrication des comprimés, à condition de les employer dans de faibles proportions. C'est en tenant compte de cette remarque, que leur influence sur la compression d'un grain est étudiée dans la troisième partie de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) MALLEE (J.P.). J. amer. Oil chem Soc., 1963, 40, p. 621.
- (2) JUNGERMANN (E.), HERRICK (A.B.) et STORY (J.R.).
J. amer. Oil chem.Soc., 1963, 40, p. 699.
- (3) CHODKOWSKA - GRANICKA(B.). Farm. Polska, 1968, 24, p. 211.
- (4) COOPER (B.F.) et BRECHT (E.A.). J. amer. pharm. Assoc.,
Sc. Ed., 1957, 46, p. 520.
- (5) FUCHS (P.), SCHOTTKY (E.) et SCHENK (G.). Pharm. Ind.,
1970, 32, p. 390.
- (6) SMILEK (M.), COSGROVE (F.P.) et GUTH (E.P.). Drug Stand.,
1955, 23, p. 87.
- (7) POPESCU (C.), NEGOITA (S.), ISTRATESCU (L.),
BRAILEANU (C.) et VASILESCU (C.). Farmacia (Bucarest),
1964, 12, p. 13.
- (8) RITSCHER (W.A.) et RAHMAN (M.). Austr. J. Pharm., 1964, 45,
p. S 52.
- (9) WARD (J.B.) et TRACHTENBERG (A.). Drug. cosm. Ind., 1962,
21, p. 35.
- (10) ROLAND (M.). J. Pharm. Belg., 1967, 22, p. 67.
- (11) CHODKOWSKA - GRANICKA(B.) et KROWCZYNSKI (L.).
Acta poloniae pharm., 1968, 25, p. 449.
- (12) WURSTER (D.E.) et SEITZ (J.A.). J. amer. pharm. Assoc.,
Sc. Ed., 1960, 49 , p. 335.
- (13) FINHOLT (P.), KRISTIANSEN (H.), SCHMIDT (O.C.) et
WOLD (K.). Medd. Norsk Farm. Selskap, 1966, 28, p. 31.
- (14) FINHOLT (P.) et SOLVANG (S.). J. pharm. Sc., 1968, 57
p. 1322.

- (15) GIBALDI (M.), FELDMAN (S.), WYNN (R.) et WEINER (N.D.)
J. pharm. Sc., 1968, 57, p. 787.
- (16) ELWORTHY (P.H.) et LIPSCOMB (F.J.). J. Pharm. Pharmacol.,
1968, 20, p. 923.
- (17) WEINTRAUB (H.) et GIBALDI (M.). J. pharm. Sc., 1969, 58
p. 1368.
- (18) SOLVANG (S.) et FINHOLT (P.). Medd. Norsk Farm. Selskap,
1969, 31, p. 101.
- (19) LEVY (G.) et GUMTOW (R.H.). J. pharm. Sc., 1963, 52,
p. 1139.
- (20) FUCHS (P.), SCHOTTKY (E.) et SCHENK (G.). Pharm. Ind.,
1970, 32, p. 581.
- (21) LEVY (G.) et REUNING (R.H.). J. pharm. Sc., 1964, 53,
p. 1471.
- (22) NIEBERGALL (P.J.), PATIL (M.Y.) et SUGITA (E.T.).
J. pharm. Sc., 1967, 56, p. 943.
- (23) DUCHENE (D.), DJIANE (A.) et PUISIEUX (F.)
Ann. pharm. fr., 1970, 28, p. 289.
- (24) Norme NF T 60-105, Mars 1966, détermination des points
de trouble et d'écoulement des huiles lubrifiantes, huiles
combustibles et gas-oils.
- (25) Norme ASTM D 97-66, 1966, test for pour point.
- (26) GREENWALD (H.L.), BROWN (G.L.) et FINEMAN (M.N.)
Analyt. Chem., 1956, 28, p. 1693.
- (27) ANGELESCU (E.) et BARBULESCU (E.M.). Rev. roum. de Chimie,
1966, 11, p. 567.
- (28) SEILLER (M.), LEGRAS (T.), PUISIEUX (F.) et LE HIR (A.)
Ann. pharm. fr., 1970, 28, p. 425.

TROISIEME PARTIE

ETUDE DE LA COMPRESSIBILITE DES
GRAINS DE SULFANILAMIDE
SIMPLES OU ENROBES DE SURFACTIFS NON IONIQUES

-:-:-:-:-

-:-:-:-

-

Réalisées à l'aide d'une machine à comprimer classique, les deux premières parties de ce travail, décrites précédemment, ont été consacrées à l'étude de l'influence, sur les caractéristiques de grains et de comprimés de sulfanilamide, d'un certain nombre de facteurs importants : appareillage utilisé pour la fabrication du grain, granulométrie, humidité résiduelle du grain, concentration en liant du liquide de mouillage, addition de surfactifs non ioniques.

La troisième partie, décrite ici, correspond à l'aspect le plus moderne des recherches réalisées au cours de ce travail. Elle a pour but une meilleure connaissance des phénomènes physiques qui accompagnent la compression d'un grain et elle s'est déroulée en deux temps.

- Mise au point d'une machine à comprimer adaptée à la mesure des forces entrant en jeu au niveau des différents organes (poinçons, matrices, levier d'éjection) lors d'un cycle de compression. La machine décrite dans ce travail est la première réalisée en FRANCE et l'une des premières capables d'apprécier les forces dans des conditions normalement utilisées pour la fabrication des comprimés pharmaceutiques.
- Examen de l'influence sur la transmission des forces des mêmes facteurs que lors de l'étude plus classique.

TRAVAUX ANTERIEURS

Le problème de la physique de la compression a fait l'objet de revues plus ou moins récentes parmi lesquelles il convient de citer par ordre chronologique celles de DOLIQUE (1), MILOSOVICH (2), ROLAND (3), SETH et SPEISER (4), ENEZIAN (5), JAMINET (6), LIVINGSTONE (7), DJIANE DUCHENE et PUISIEUX (8) et POURCELOT - ROUBEAU et VERAINE (9).

Seul est envisagé dans ce chapitre l'aspect dynamique de la compressibilité et en particulier les moyens d'étude et les principaux résultats obtenus dans ce domaine.

Des recherches approfondies sur le comportement des substances cristallines à la compression sont actuellement en cours dans notre laboratoire. Elles constituent le sujet de la thèse de Doctorat de A. DJIANE et à cette occasion celui-ci fera une revue beaucoup plus complète des travaux réalisés jusqu'à présent pour mieux connaître les phénomènes physiques de la compression.

Depuis une vingtaine d'années, divers types de recherches ont été réalisés dans ce domaine. Les premières qui seront vues ici permettent de bien préciser la position du problème : ce sont celles de TRAIN et de HANUS qui se sont surtout efforcés de suivre, malgré l'importance des difficultés, la transmission des forces au sein même de l'agglomérat de poudre pendant la compression. Les secondes, beaucoup plus nombreuses, ont été réalisées en mesurant les forces au niveau des différents organes de la compression, notamment de la matrice et des poinçons.

1.- TRAVAUX DE TRAIN ET DE HANUS.-

Ce seront surtout les travaux de TRAIN qui seront détaillés car bien que réalisés à l'aide de machines spécialement conçues et très éloignées de celles employées dans l'industrie pharmaceutique pour la fabrication des comprimés, elles ont permis de définir les divers temps de la phase active de la compression ainsi que de localiser la répartition des forces dans le comprimé.

Les travaux de HANUS seront simplement cités comme un autre mode d'étude de ces phénomènes. Leurs résultats ayant été moins concluants, ils ne seront pas détaillés.

1.1.- TRAVAUX DE TRAIN.-

Les travaux de TRAIN (10) ont été réalisés à l'aide d'un appareillage très particulier. La matrice schématisée dans la figure 31 est constituée de plusieurs segments horizontaux et le poinçon inférieur est fixe.

A l'aide de ce dispositif TRAIN a comprimé lentement et par paliers successifs une masse composée de couches alternées de carbonate de magnésium colorées et non colorées (figure 32). Cette expérience a permis à l'auteur de faire plusieurs observations intéressantes.

- TRAIN a d'abord constaté l'importance des forces de friction contre la paroi de la matrice. En l'absence de lubrifiant, comme le montre la figure 32, le déplacement des grains est freiné le long de la paroi. En outre il apparaît des craquelures horizontales.

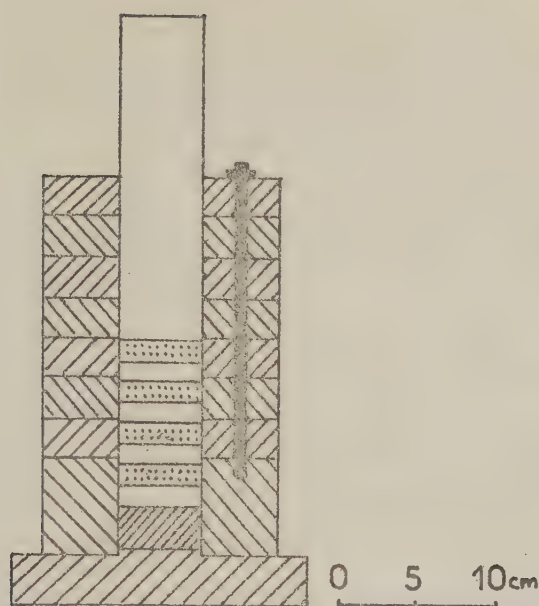


Figure 31.-

Schéma de la matrice
compartimentée
servant aux compressions
lentes

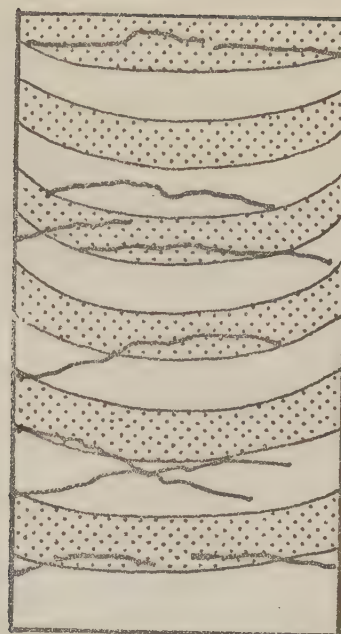


Figure 32.-

Coupe de comprimé montrant le
déplacement irrégulier des
couches horizontales et les
craquelures.

- TRAIN a pu également mettre en évidence l'existence de plusieurs phases dans la compression.

En comprimant quatre épaisseurs de produit par fraction de 70 kg de pression et en mesurant à chaque fois le niveau du poinçon supérieur TRAIN a déduit l'épaisseur de la masse et son volume pour chacune des pressions. Il a ensuite dressé un graphique représentant le volume relatif en fonction de la pression et distingué ainsi quatre régions différentes (figure 33). La première correspond à un tassement par glissement des particules les unes sur les autres. La deuxième commence dès que le premier phénomène cesse : les particules s'étant tassées deviennent immobiles les unes par rapport aux autres, il se forme alors des " colonnes " et des " voutes " temporaires qui protègent de petits vides. La troisième partie correspond à la rupture de cette structure soit par écrasement, soit à la suite d'un fluage plastique.

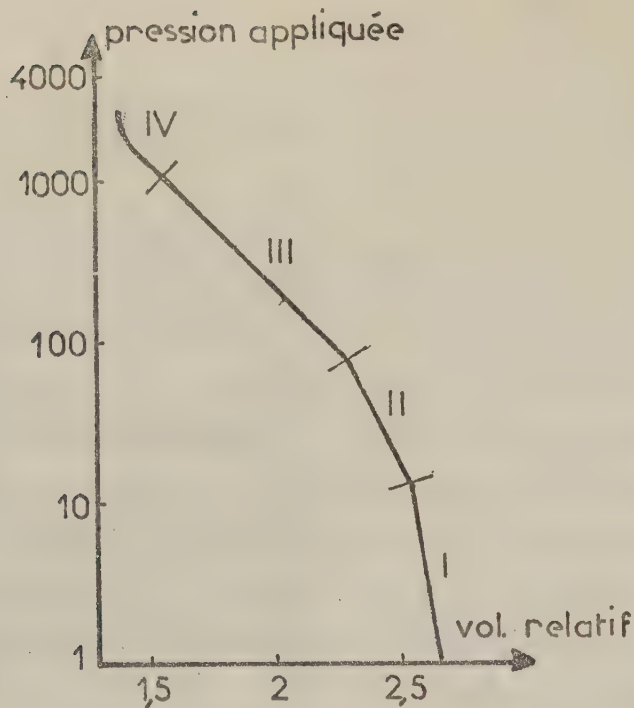


Figure 33.- Relation entre la pression appliquée et le volume relatif du comprimé.

Le phénomène est lié au fait que les points de contact entre particules ne représentent qu'une surface très faible.

La pression en ces points est de ce fait très élevée et engendre des ruptures très localisées. Il apparaît ainsi des surfaces neuves qui, sous la pression, viennent en contact les unes des autres et donnent lieu à des soudures à froid. Progressivement (4ème partie) il s'établit ainsi une structure suffisamment solide et de nouvelles réductions de volumes ne peuvent plus se produire que par déformation plastique ou par dépassement de la résistance à l'écrasement.

- TRAIN a également mis en évidence l'élasticité des produits soumis à la compression. Quand la pression cesse le comprimé augmente de volume par expansion élastique.
- TRAIN, enfin, a nettement montré que la répartition des forces, au sein de l'agglomérat de poudre, se fait d'une manière hétérogène. Cette constatation a été faite lors d'une expérience au cours de laquelle TRAIN a déterminé les lignes d'égales densités sur la demi-section verticale d'un comprimé. En extrapolant à tout le comprimé par simple symétrie, l'auteur a constaté, dans tous les cas (comprimé lubrifié ou non lubrifié), deux zones de forte densité: l'une circulaire à la périphérie supérieure du comprimé, l'autre centrale et située dans la moitié inférieure. Il existe au contraire deux

zones de faible densité qui leur sont très grossièrement symétriques par rapport à un plan médian horizontal. Les seules différences entre produit lubrifié et non lubrifié sont que dans le second cas les écarts de densité sont plus importants et que la zone centrale de haute densité est plus restreinte.

Ces résultats ont été confirmés par un travail ultérieur (11) dans lequel TRAIN, par introduction de 20 jauges en différents points de la demi-section verticale de l'agglomérat, a pu localiser, en cours de compression, les isobares d'un comprimé.

La répartition de ces dernières correspond à celle des lignes d'isodensité préalablement déterminées (figure 34).

L'intérêt des recherches de TRAIN est indiscutable dans la mesure où elles sont dans les premières à montrer la répartition inégale des forces au cours de la compression et à préciser les différentes phases de cette dernière. Il n'en reste pas moins qu'elles présentent l'inconvénient d'avoir été réalisées dans des conditions très éloignées de celles habituellement utilisées pour la fabrication des comprimés sur machine alternative.

1.2.- TRAVAUX DE HANUS ET KING.-

Dans le même esprit HANUS et KING (12) ont mesuré, à l'aide d'indicateurs colorés, les températures se développant à l'intérieur de comprimés lors d'une compression. Mais, outre que la présence de colorants modifie certainement les caractéristiques de compression des substances étudiées, les résultats obtenus ne donnent qu'une température globale et ne permettent pas de localiser les zones de forte élévation de température donc de forte tension.

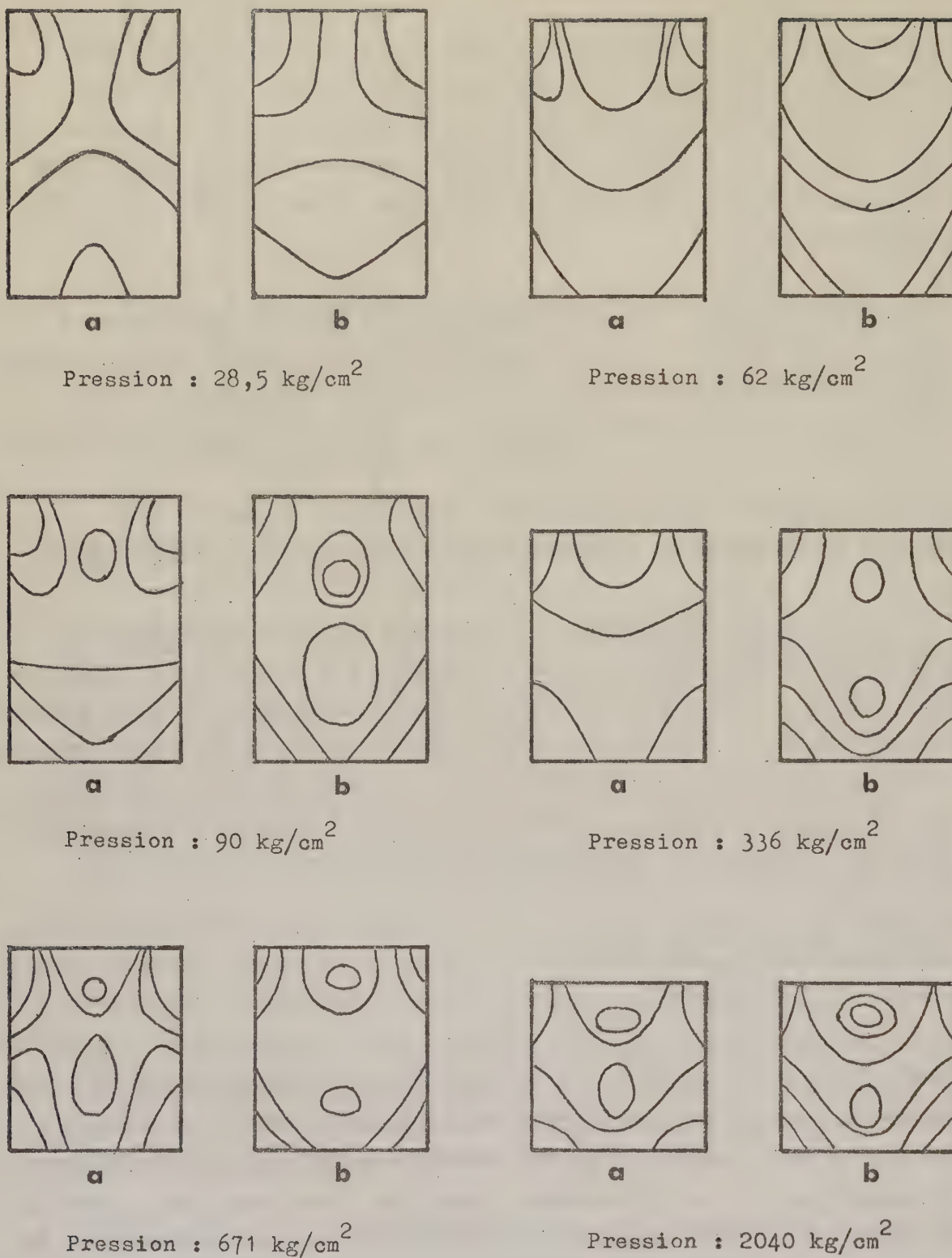


Figure 34. - Transmission des forces au cours de la compression.

a : lignes isobares.

b : lignes d'égales densités (pourcentage de matière solide).

2.- MESURE DES FORCES AU NIVEAU DES DIFFERENTS ORGANES DE LA MACHINE A COMPRIMER.-

Les mesures au sein même du comprimé étant extrêmement difficiles, la plupart des recherches effectuées dans le domaine de la physique de la compression se sont orientées vers la mesure des forces s'exerçant au niveau des différents organes de compression (poinçon supérieur, poinçon inférieur, matrice, levier d'éjection).

Après avoir examiné les principales différences entre une machine alternative et une machine rotative, j'examinerai successivement :

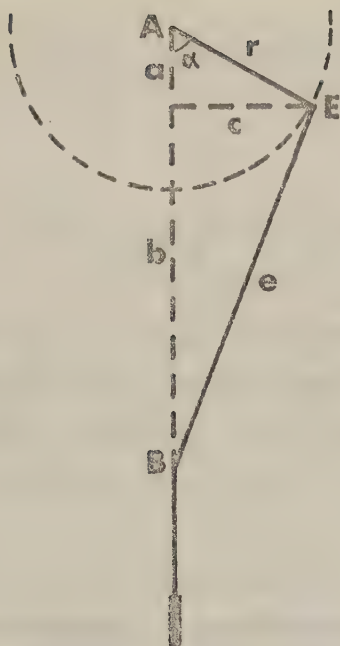
- L'appareillage et les moyens d'étude mis en oeuvre dans les travaux antérieurs.
- Les principaux résultats obtenus à l'aide de cet appareillage.

2.1.- DIFFERENCES ENTRE ALTERNATIVE ET ROTATIVE..

Le mode de compression est très différent sur les deux types de machines. Il suffit pour le constater de comparer la dissemblance des diagrammes parcours du poinçon supérieur ou des deux poinçons en fonction du temps, d'après les équations données par FUHRER (13 et 14).

Pour les machines alternatives le mouvement du poinçon supérieur, seul actif dans le processus de compression est schématisé sur la figure 35.

Ce mouvement du poinçon supérieur est le même que celui du point B . Articulation de la bielle, mouvement provoqué par le déplacement de E, centre de l'excentrique autour de A, axe de rotation. Ce mouvement est représenté par les variations de la distance AB en fonction du temps.



- A : axe de rotation,
- E : centre de l'excentrique,
- B : articulation de la bielle,
- r : rayon du mouvement giratoire de l'excentrique,
- e : relie le centre de l'excentrique E à l'articulation de la bielle B.

Figure 35.-- Schéma du mouvement du poinçon supérieur dans une machine à comprimer alternative.

$$\begin{aligned}
 x &= AB \\
 x &= a + b \\
 a &= r \cdot \cos \alpha \\
 b &= \sqrt{e^2 - c^2} \\
 c &= r \cdot \sin \alpha \\
 b &= \sqrt{e^2 - r^2 \cdot \sin^2 \alpha} \\
 x &= r \cdot \cos \alpha + \sqrt{e^2 - r^2 \cdot \sin^2 \alpha}
 \end{aligned}$$

La position initiale 0 peut être choisie arbitrairement de sorte que $\alpha = 90^\circ$, ce qui donne :

$$x_0 = \sqrt{e^2 - r^2}$$

d'où

$$\Delta x = x - x_0$$

$$\Delta x = r \cdot \cos \alpha + \sqrt{e^2 - r^2 \cdot \sin^2 \alpha} - \sqrt{e^2 - r^2}$$

Cette équation peut être transformée en une équation fonction du temps, en effet :

$$\alpha = 2\pi \nu t + \varphi$$

ν étant la fréquence ou nombre de tours par minute et φ la phase à l'origine, qui dépend du choix de la phase initiale d'équation permettant de connaître les variations de la distance AB en fonction des temps est ainsi la suivante :

$$\Delta x = r \cdot \cos (2\pi \nu t + \varphi) + \sqrt{e^2 - r^2} \cdot \sin^2 (2\pi \nu t + \varphi) - \sqrt{e^2 - r^2}$$

Seule une partie de cette fonction est utilisée pour la compression: celle correspondant à la pénétration du poinçon supérieur dans la matrice. Cette pénétration est déterminée par le réglage de la profondeur de pénétration: réglage de la dureté (figure 36).

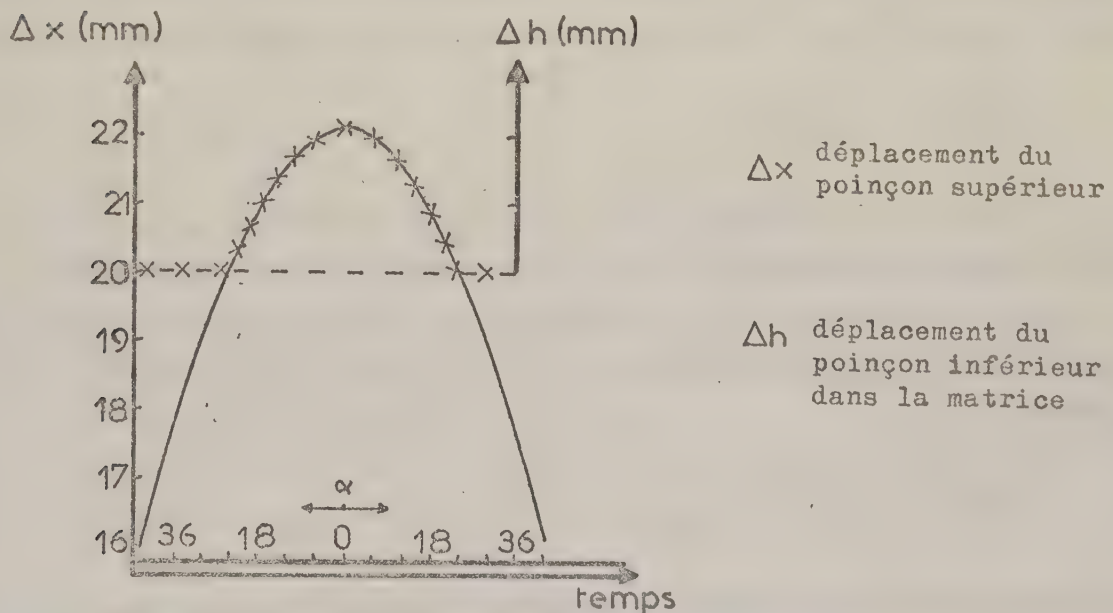


Figure 36.- Relation entre le chemin du poinçon supérieur et l'angle α ou du temps.

Dans les machines rotatives la compression est effectuée par le mouvement des deux poinçons. Le diagramme parcours/temps de l'un des deux poinçons est donné par la forme du rouleau presseur sur lequel passe le poinçon au moment de la compression et par le diamètre de la couronne révoluer qui entraîne l'ensemble poinçons-matrices. Si le poinçon circulait avec une vitesse constante en direction horizontale perpendiculairement à l'axe du rouleau presseur, sur ce dernier, le diagramme parcours/temps dériverait d'une simple fonction

cyclique. En portant en abscisses le temps, ou le parcours proportionnel du poinçon en direction horizontale et sur l'ordonnée son parcours en direction verticale à la même échelle, le diagramme parcours/temps du poinçon apparaîtrait comme un secteur de cercle. En prenant comme origine des coordonnées le centre du rouleau presseur et en désignant par S_h le parcours du poinçon dans le sens vertical et par S_v son parcours horizontal, on aurait :

$$S_v = \sqrt{r^2 - S_h^2} - a \quad (I)$$

dans laquelle a représente la coordonnée verticale du point où le poinçon est en contact avec le rouleau presseur.

En réalité le poinçon ne se déplace pas, en direction horizontale, perpendiculairement à l'axe du rouleau avec une vitesse constante mais il parcourt un chemin circulaire et la composante verticale est

$$S_h = r_R \sin \alpha \quad (II)$$

où r_R représente le rayon de la couronne révolver et α l'angle dont s'écarte la position de la couronne révolver de celle qu'elle a lorsque le poinçon est au maximum de son inclinaison verticale c'est-à-dire perpendiculaire à l'axe du rouleau presseur. On a alors :

$$S_v = \sqrt{r^2 - (r_R \sin \alpha)^2} - a \quad (III)$$

Le plus souvent toutefois α varie de 0 à 10 ° et le sinus peut être considéré comme étant encore une fonction linéaire. Dans ces conditions il est possible d'admettre que S_h est une fonction linéaire du temps et la fonction (I) peut donc être acceptée comme valable. En fait la variation de l'espace compris entre les deux poinçons dans la matrice, résulte de la totalisation des deux parcours des outils et le diagramme de la modification de hauteur en fonction du parcours horizontal, approximativement proportionnel au temps, est :

$$\Delta h = 2 \sqrt{r^2 - S_h^2} - b$$

où b est une constante dépendant de la position du produit à comprimer (hauteur de remplissage). Il en résulte un diagramme qui prend, pour un diamètre égal des rouleaux presseurs, la forme d'une section d'ellipse.

Dans la majorité des cas les rouleaux presseurs ne sont pas exactement l'un au dessus de l'autre, ce qui entraîne une légère modification de l'équation:

$$\Delta h = \sqrt{r^2 - S h^2} + \sqrt{r^2 - (S h - c)^2} - b$$

où c est le déplacement horizontal des deux axes. Pour c inférieur à r la formule ne présente qu'un seul maximum. Le diagramme correspondant est reproduit sur la figure 37.

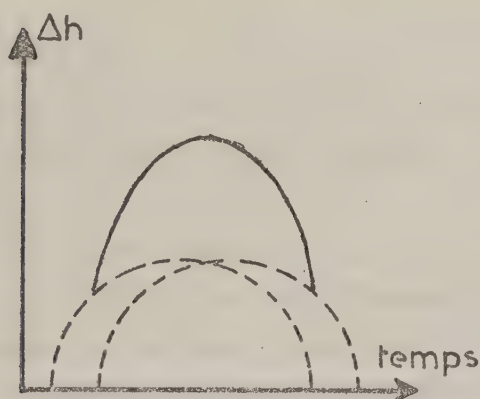


Figure 37.- Déplacement respectif des poinçons d'une machine à comprimer rotative en fonction des temps.

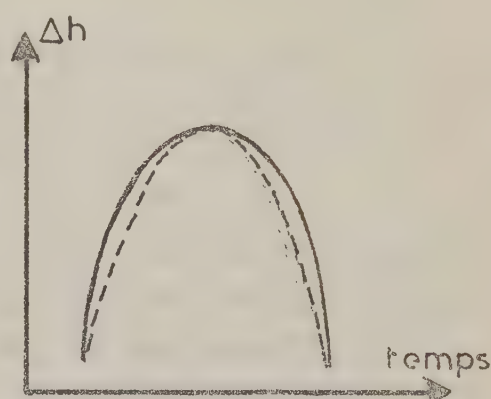


Figure 38.- Comparaison des déplacements des poinçons dans les machines alternative et rotative.

En comparant les diagrammes obtenus avec une machine alternative et avec une machine rotative (figure 38) il apparaît que la compression de la substance s'obtient plus vite au début avec une machine rotative qu'avec une alternative. En revanche dans la zone de compression la plus forte, jusqu'au maximum, la courbe obtenue avec la machine rotative est beaucoup plus plate que celle correspondant à la machine alternative. La modification de volume dans l'unité de temps y est donc infiniment plus faible que dans le cas de l'alternative.

Ces démonstrations ont conduit FÜHRER à conclure que dans le cas d'une machine rotative le produit est réellement " comprimé ", alors que dans le cas d'une alternative il est simplement " frappé ".

2.2.- APPAREILLAGES - MOYENS D'ETUDE.-

Quelques auteurs, notamment SHOTTON (15) KNOECHEL (16) et WRAY (17) ont réalisé des mesures de forces sur une machine rotative. Cependant, l'étude décrite dans ce travail ayant été pratiquée entièrement sur machine alternative, seuls sont analysés dans ce chapitre les travaux antérieurs effectués sur ce type de machine.

A notre connaissance les premiers travaux réalisés dans le domaine pharmaceutique furent ceux de HIGUCHI et NELSON.

Lors d'études préliminaires (18) et (19), les deux auteurs, en 1952, ont utilisé une machine ne permettant des mesures de forces et de déplacement qu'à vitesse infiniment lente. Peu de temps après, en 1954, (20), ils ont équipé une alternative mono-poinçon de manière à réaliser des enregistrements électro-niques simultanés. La machine permet d'enregistrer la force absolue exercée par le poinçon supérieur, celle transmise au poinçon inférieur et le déplacement absolu du poinçon supérieur. La force exercée par le poinçon supérieur est déterminée par l'intermédiaire de jauges de contrainte collées sur le cintre de la machine, celle transmise au poinçon inférieur est mesurée par l'intermédiaire d'une cellule de BALDWIN ⁽¹⁾. Le déplacement du poinçon supérieur est détecté par un capteur différentiel. Tous ces éléments de mesure sont reliés à un oscillographe magnétique. La machine qui fonctionne par transmission hydraulique, permet de réaliser des mesures en régime dynamique, à une vitesse de 7 coups/minute. Notons que dans ces conditions la compression est plus lente qu'en régime habituel : environ 60 coups/minute, la compression proprement dite durant sensiblement $\frac{1}{20}$ seconde.

C'est le dispositif fixé sur le poinçon inférieur qui permet de mesurer la force d'éjection, mais il semble que celle-ci ait lieu immédiatement après la remontée du poinçon supérieur sans aucun temps de latence ce qui n'est pas le cas de diverses machines alternatives utilisées dans ce travail.

Nota (1) La nature des jauges de contrainte sera vue dans l'exposé des travaux personnels mais dès maintenant il est possible de préciser qu'une cellule de BALDWIN est un dispositif dans lequel les jauges de contrainte sont collées sur un support (colonne d'acier) qui subit des déformations proportionnelles aux forces exercées.

En 1955 NELSON (21) a réalisé un dispositif permettant la détermination de la pression exercée sur la matrice. Cette dernière comporte sur sa paroi un orifice rectangulaire percé perpendiculairement à l'axe vertical de compression. Un troisième poinçon s'insère dans l'orifice et est relié à une cellule de BALDWIN. Dans cette expérience la machine utilisée est également hydraulique et la compression est extrêmement lente, un cycle durant environ 30 minutes. Ce procédé présente de plus l'inconvénient de nécessiter la réalisation de comprimés ayant l'épaisseur du poinçon transversal. C'est pour surmonter cette difficulté qu'en 1963 HIGUCHI et son équipe (22) ont modifié la matrice de la machine. Ils ont retiré, sur un secteur, une épaisseur importante de métal et ont accru la sensibilité du système en collant les jauges directement sur la matrice. Ce nouveau dispositif permet de ne pas altérer l'intérieur de la matrice et de ne pas rendre les mesures dépendantes des caractéristiques d'extrusion.

FUHRER, dont les travaux ont été commencés quelques années après ceux d'HIGUCHI, a également utilisé des jauges de contrainte pour mesurer les forces intervenant au cours de la compression. Considérant que la pression exercée pour la mise en comprimés dans une machine alternative agit comme une compression sur le piston et le contre-piston, les bielles supérieure et inférieure et le cintre de l'excentrique et, en revanche, comme une extension sur le cadre qui entoure la presse, FUHRER colle des jauges de contrainte dans le sens des vecteurs de force probable sur le cintre de l'excentrique et sur le cadre de la machine à peu près à la hauteur de la table de la matrice (13). Afin de déterminer la relation existant entre la pression qui se manifeste et le chemin parcouru par le poinçon supérieur, une grandeur électrique proportionnelle au chemin parcouru, et obtenue par voie photo-électrique, est envoyée dans la partie de la déflexion X, d'un oscillographe X - Y, tandis que dans la partie de la déflexion Y correspondante est envoyée une grandeur proportionnelle à la pression (23).

Dans un travail ultérieur FUHRER a comparé les résultats obtenus en collant les jauges à différents niveaux de la machine (24). Lorsqu'un couple de jauges est collé directement sur les poinçons, des frottements sur la matrice ou une compression irrégulière

(correspondant à un mauvais parallélisme des plans de surface des poinçons) peuvent engendrer, s'ils se produisent du côté opposé à la jauge de mesure, des enregistrements négatifs traduisant l'allongement du poinçon dans la région de la jauge, contre un tassement dans la région de frottement. L'utilisation, non plus d'un couple de jauges, mais d'une couronne de jauges disposées tout autour du poinçon évite cet inconvénient.

Toutefois le collage direct des jauges sur les poinçons entraîne une sensibilité excessivement grande des enregistrements, qui peut être avantageuse pour certaines mesures, mais qui n'est pas nécessaire dans la plupart des cas. Par ailleurs pour des charges du poinçon supérieures à une tonne, il apparaît des variations irréversibles probablement dues à la surcharge de l'agent collant qui fixe les bandes extensométriques sur la tige du poinçon.

Poursuivant ses essais, FUHRER a cherché à savoir si des mesures réalisées sur des éléments plus massifs de la machine, tel que l'excentrique ou les parties éloignées du support du poinçon inférieur, n'étaient pas plus avantageuses. Pour cela deux prises de mesure ont été aménagées, l'une sur l'excentrique et l'autre à environ 15 cm de la face supérieure du poinçon inférieur sur le support de ce dernier. Par suite du diamètre de ces éléments, beaucoup plus grand que celui de la tige des poinçons, les amplitudes des oscillogrammes sont sensiblement plus faibles que dans le cas précédent, mais leur allure est absolument identique et il n'y a aucun amortissement. Les grandeurs à mesurer étant transférées pratiquement sans inertie sur l'excentrique ou sur le support du poinçon inférieur et les déformations de ces pièces étant plus faibles que celles des poinçons (ce qui évite l'apparition pour des pressions plus élevées de variations irréversibles), FUHRER a été conduit à penser que les prises de mesure du deuxième type sont plus appropriées que celles aménagées sur les poinçons eux-mêmes.

POLDERMAN (25) récemment, en 1969 a, lui aussi, mis au point une machine à comprimer équipée de jauges de contrainte au niveau des pistons de chaque poinçon. Les jauges placées à cet endroit sont protégées des accidents mécaniques, des poussières

et de l'humidité. Le déplacement des poinçons est mesuré à l'aide d'un capteur de déplacement inductif monté sur chacun des poinçons de manière à corriger la déformation de la partie de la machine située entre l'emplacement de montage et la surface du poinçon. De plus les jauges sont connectées de telle sorte que le déplacement du poinçon supérieur soit enregistré par rapport au poinçon inférieur.

La machine est équipée de façon à produire une double compression à chaque remplissage de la matrice: le remplissage et l'éjection ont été modifiés de manière à ne travailler que tous les deux cycles (26). Les courbes forces/déplacement du poinçon supérieur sont photographiées sur l'écran d'un oscilloscope et la technique peut être améliorée en digitalisant les signaux par l'emploi d'un petit ordinateur.

D'autres auteurs ont réalisé des machines du même type. Parmi eux, SHOTTON et GANDERTON (27) ont collé deux couples de jauges directement sur le poinçon supérieur et trois sur le porte-poinçon inférieur, BESSHO (28) au JAPON, RIAD (29) et LEIGH (30) ont eux aussi collé des jauges sur les poinçons et la matrice. BABA (31), GSTIRNER (32) et JUNGENSEN (33) quant à eux ont en plus mesuré le déplacement du poinçon supérieur. HENDERSON (34) faisant le même type de mesures s'est intéressé particulièrement à la force nécessaire à l'éjection des comprimés. Enfin HASEGAWA (35) a mesuré parallèlement aux forces reçues par les poinçons, la charge électrostatique apparaissant sur le comprimé au même instant.

Des méthodes d'études différentes ont été essayées, avec plus ou moins de succès, par d'autres auteurs. Citons notamment l'emploi de capteurs piézo-électriques. Cette méthode fondée sur la propriété qu'ont certains cristaux de développer, sous l'effet d'une contrainte mécanique, une charge électrique proportionnelle aux forces appliquées, a été utilisée notamment par BOGS (36).

Pour les mesures c'est un cristal de quartz qui convient le mieux car il possède à la fois une grande rigidité et une résistance mécanique élevée. Le quartz a la forme d'un cylindre tronqué par un premier plan perpendiculaire à l'axe électrique et par un second plan perpendiculaire à l'axe optique. Quand le quartz est mis en charge suivant la direction de l'axe électrique, il apparaît dans le plan perpendiculaire à l'axe électrique, une charge dont le signe s'inverse quand on passe d'une compression à une traction. Sur les capteurs on utilise pour mesurer la pression l'effet longitudinal, c'est-à-dire que la hauteur du cylindre est inférieure à son diamètre. Pour assurer un bon contact des électrodes avec le quartz, celui-ci est soumis à une tension initiale de la part des plaques élastiques qui font ressort. La mesure des charges développées sur le quartz exige un amplificateur spécial avec une résistance d'entrée particulièrement élevée pour réduire au minimum la charge des quartz. L'enregistreur utilisé est ici un oscillographe. Un dispositif de mesure analogue a également été utilisé par KROGERUS (37) . Parmi les auteurs faisant appel à un dispositif particulier il convient également de mentionner RIDGWAY (38) qui utilise une technique photoélastique pour mesurer les efforts sur la matrice. La compression a lieu dans une matrice en PERSPEX (matière plastique) et les forces sont visualisées par un éclairage en lumière polarisée. La mesure repose sur le fait qu'un faisceau de lumière polarisée passant à travers une pièce de matière plastique transparente sous pression, est fractionnée en deux composantes. L'une est retardée par rapport à l'autre et son passage à travers la matière plastique se fait à une vitesse différente. Au niveau de l'analyseur les deux faisceaux sont recombinaés et produisent des franges d'interférence qui peuvent être photographiées. Le retard relatif est fonction des propriétés de la matière plastique (" constante de frange "), de son épaisseur au niveau du passage de la lumière et de la différence entre les deux principales contraintes agissant perpendiculairement au passage de la lumière.

2.3.- PRINCIPAUX RESULTATS.-

Les enregistrements fournis par les appareillages précédents peuvent être exploités de différentes façons.

HIGUCHI et NELSON (39) ont comparé les pressions enregistrées au niveau des poinçons supérieur et inférieur pendant la phase active de la compression, c'est-à-dire lors de la montée en pression seulement (durée de 0,5 à 2 secondes). Ils constatent simplement que l'addition d'un lubrifiant, au grain lui-même ou sur les parois de la matrice améliore la transmission de la pression entre le poinçon supérieur et le poinçon inférieur. Une étude faite sur plusieurs sels minéraux ainsi que sur le lactose ne permet pas à ces auteurs de tirer de conclusions précises quant à leur comportement respectif. En revanche, pour une même formulation la différence entre la force exercée par le poinçon supérieur et celle transmise au poinçon inférieur est fonction linéaire de l'épaisseur du comprimé, il en est de même de la force d'éjection. Il semble également qu'une relation linéaire existe entre la force d'éjection et le pourcentage de force du poinçon supérieur absorbée par la matrice correspondant à

$$\frac{PS - PI}{PI} \cdot 100 \quad \left\{ \begin{array}{l} PS : \text{force au niveau du poinçon supérieur} \\ PI : \text{force au niveau du poinçon inférieur.} \end{array} \right.$$

NELSON, BUSSE et HIGUCHI (40) ont calculé à partir du déplacement du poinçon supérieur et de la force au niveau du poinçon inférieur, l'énergie nécessaire, lors de la compression d'un granulé, à l'élimination des espaces vides et à la formation du comprimé, selon la formule : $W = \int F \, dx$, F est la force enregistrée au niveau du poinçon inférieur et x la distance sur laquelle se produit l'action du poinçon supérieur. Selon les auteurs il est préférable de considérer la force au niveau du poinçon inférieur, plus proche de la véritable force de compression, car celle enregistrée au niveau du poinçon supérieur englobe à la fois la force nécessaire pour vaincre les frictions le long de la matrice et celle utilisée réellement dans la compression. La différence entre les énergies calculées à partir du poinçon supérieur et du poinçon inférieur représente l'énergie dépensée pour vaincre les frictions latérales.

NELSON (21) étudiant la force transmise à la matrice à l'aide d'une presse hydraulique, comprimant en 30 minutes environ, a trouvé une relation linéaire entre la force reçue au niveau de la matrice et celle exercée au niveau du poinçon inférieur. La différence entre les forces enregistrées à ces deux niveaux montre que les liaisons sont différentes entre les plans parallèles et perpendiculaires à la direction de la compression. NELSON a confirmé ce résultat en réalisant des comprimés cubiques et en comparant leur dureté (ou plus exactement leur résistance à la rupture) suivant un plan perpendiculaire à la direction de compression et suivant un plan parallèle à cette direction. C'est dans ce dernier plan que la dureté est la plus grande (41)

HIGUCHI (22) effectuant de nouvelles déterminations, a étudié pendant la montée en pression, la force qui s'exerce sur la matrice en fonction de celle du poinçon supérieur. Les courbes peuvent être divisées en trois parties (figure 39). Elles comprennent, selon l'auteur :

- Au début, un segment de pente plus ou moins forte, correspondant au tassement de la substance.
- Une zone médiane aplatie, de longueur variable suivant les produits et correspondant à la rupture des particules.
- Enfin un segment linéaire de pente plus élevée correspondant à un phénomène de fluage.

La prolongation du dernier segment détermine une pression correspondant au " seuil d'écoulement " de la substance et qui est en relation avec sa dureté vraie. Cette valeur serait égale à la pression minimale nécessaire pour dépasser la limite d'élasticité.

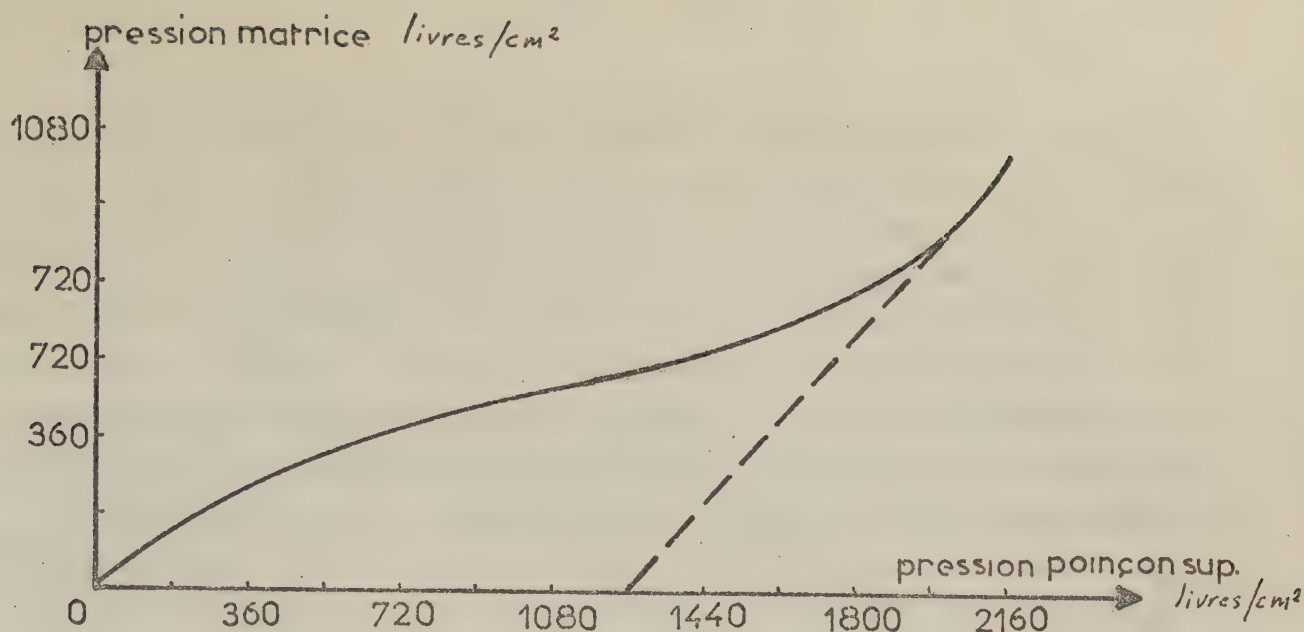


Figure 39.- Influence de la force exercée au niveau du poinçon supérieur sur la face enregistrée au niveau de la matrice.

Dans un travail ultérieur (42) HIGUCHI (toujours pendant la montée en pression dont la durée est de 30 secondes) s'est efforcé d'établir le même type de courbe pour plusieurs compressions successives du même produit. L'auteur a alors constaté l'existence après la remontée du poinçon supérieur d'une force rémanente sur la matrice. Cette force fait que la courbe correspondant à la deuxième compression n'est pas la même que celle correspondant à la première (figure 40). En revanche les courbes obtenues lors des compressions suivantes ont une allure voisine.

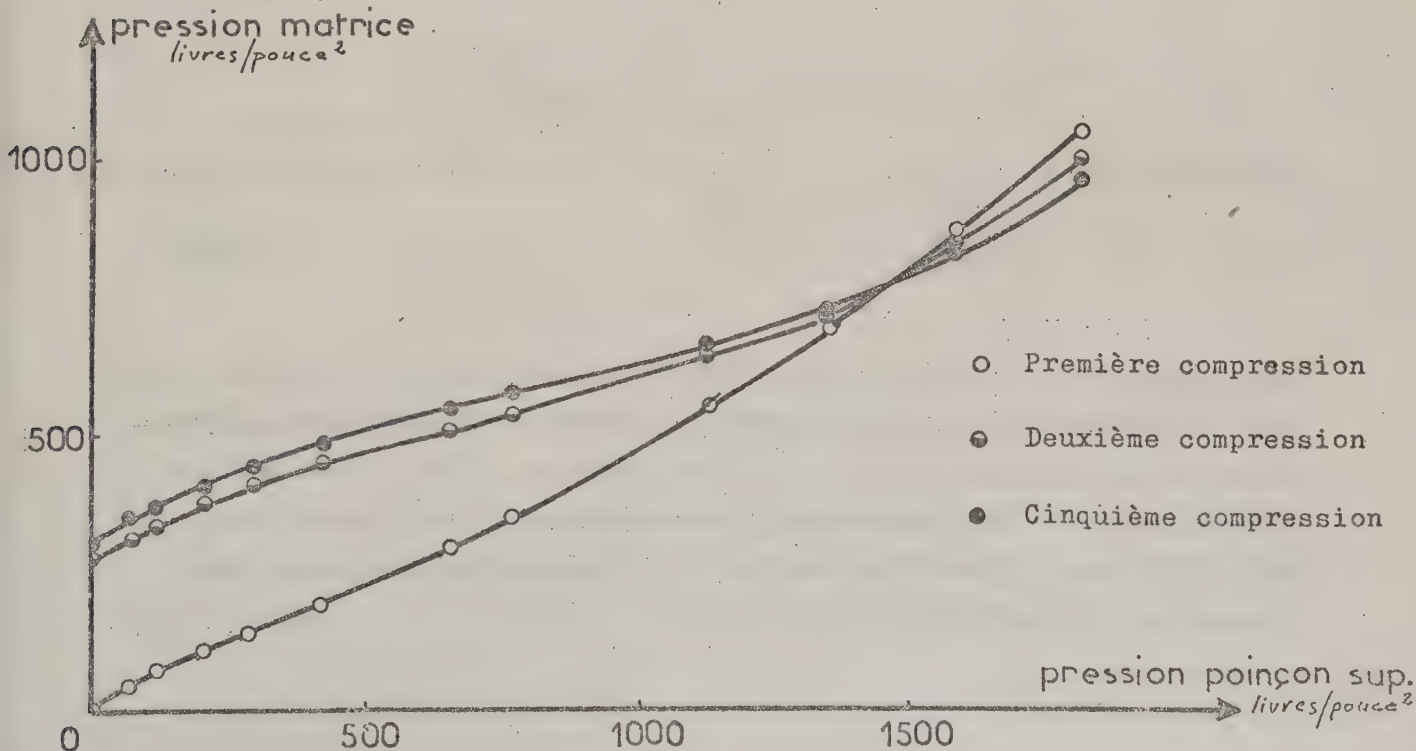


Figure 40.- Pression au niveau de la matrice en fonction de la pression du poinçon supérieur, pour plusieurs compressions successives.

Lors de la même étude, HIGUCHI s'est intéressé aussi à la décroissance de la pression latérale en fonction du temps. Il a constaté une chute de la pression immédiatement après cessation de la pression exercée au niveau du poinçon supérieur, puis un équilibre après environ deux minutes. En portant sur un graphique la différence entre la pression résiduelle à chaque instant R et la pression résiduelle à l'équilibre R_{eq} en fonction du temps (figure 41). L'auteur a conclu que l'évolution de la pression résiduelle peut être due à deux facteurs : une composante élastique qui disparaît rapidement après la remontée du poinçon supérieur par déformation élastique et une composante rhéologique qui décroît lentement.

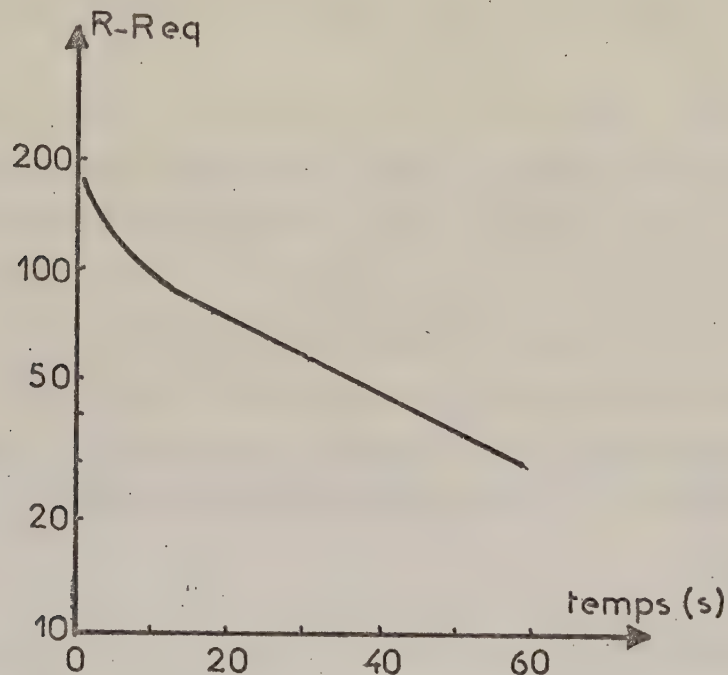


Figure 41. - Evolution de la pression individuelle sur la matrice en fonction du temps.

En résumé les travaux de HIGUCHI et de NELSON n'ont porté que sur la comparaison des pressions exercées à différents niveaux lors de la phase active de la compression. Dans tous les cas les études ont été faites sur des machines fonctionnant au ralenti: une compression durant de quelques secondes à une trentaine de minutes .

FÜHRER, quant à lui, s'est intéressé essentiellement au diagramme pression/parcours du poinçon supérieur, qu'il a déterminé dans un premier temps à partir de l'enregistrement de la force du poinçon supérieur et de l'équation de son mouvement (13) (figure 42).

Cette étude faite à vitesse normale sur un cycle de compression complet (montée en pression et redescente) a permis à l'auteur de retrouver pour la phase active les différentes phases décrites par TRAIN.

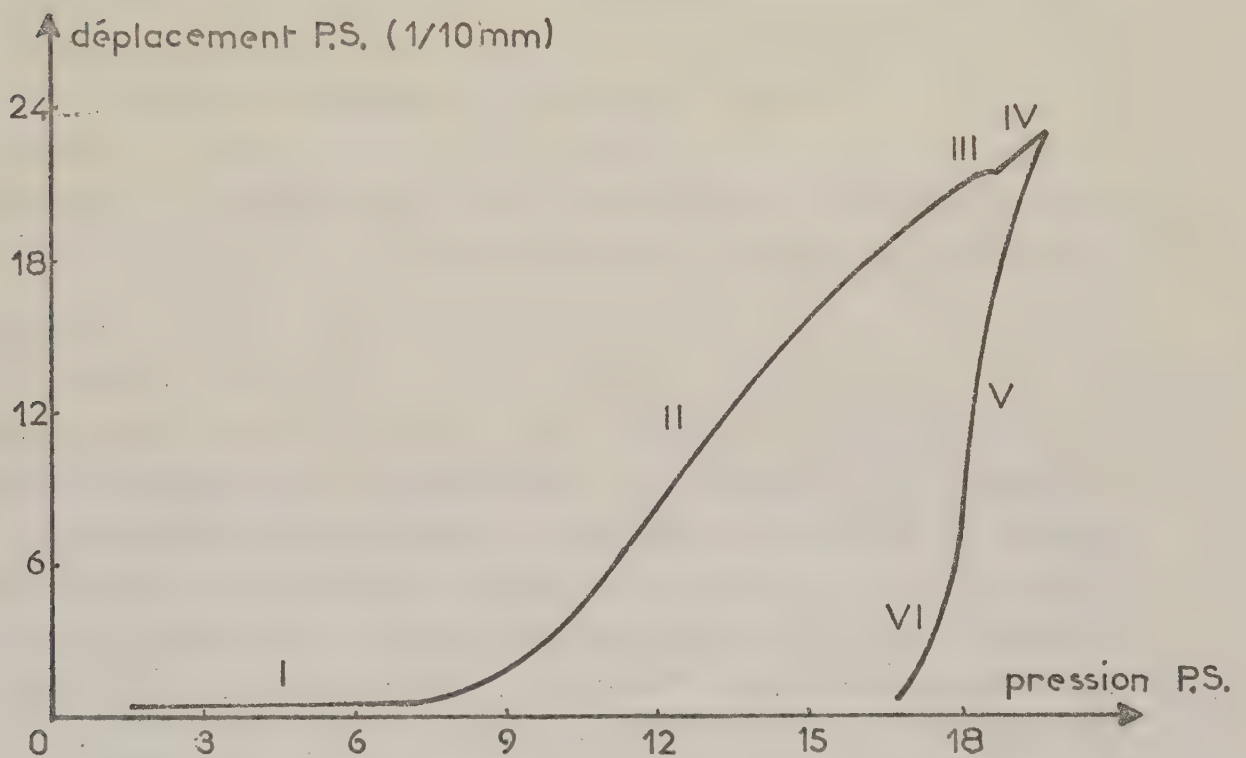


Figure 42. - Evolution de la pression au niveau du poinçon supérieur en fonction du déplacement de ce poinçon dans la matrice.

Le diagramme ainsi obtenu peut être divisé en six segments.

En I la substance est simplement tassée. Il suffit de vaincre le frottement relativement faible correspondant à l'augmentation de densité : la pression ne monte que lentement.

Le tassement cesse par suite de l'opposition des particules et, en II, la pression augmente de façon presque linéaire avec la diminution de volume.

En III les particules sont brisées et un nouveau tassement se produit. Pendant ce temps survient un changement d'état de la substance qui permet à la masse de se dérober provisoirement à une nouvelle hausse de pression.

Au stade IV une nouvelle élévation de pression se produit qui pourrait être due au fait que la masse se trouve dans un état comparable à un liquide visqueux (phénomène de fluage). Une fois franchi le point limite supérieur, la courbe descend nettement suivant les tronçons V et VI qui mettent en évidence l'expansion élastique du comprimé terminé.

Grâce à l'adoption d'un capteur de déplacement indicatif FÜHRER a pu ensuite photographier directement sur l'écran d'un oscilloscope le diagramme pression/parcours (23). Ce type d'enregistrement lui a permis comme l'avait fait HIGUCHI de mesurer la transformation de l'énergie mécanique au cours du pastillage. L'intégrale correspondant à la courbe d'augmentation de pression représente l'énergie mécanique dépensée par la machine pour la compression, tandis que l'intégrale correspondant à la baisse de pression représente l'énergie mécanique libérée lors de la détente du comprimé. Les oscillogrammes ainsi enregistrés au cours de diverses études (43) et (44) ont permis à FÜHRER de montrer que l'énergie mécanique accumulée dans le comprimé au maximum de compression est en général relativement faible par rapport à l'énergie dispensée pour la compression. Il faut en conclure que la plus grande partie de l'énergie de compression se transforme : ou bien elle est libérée sous forme de chaleur, ou bien elle demeure dans la substance sous forme d'énergie de déformation. La totalité de l'énergie dépensée se répartie probablement entre trois composantes :

- chaleur de frottement,
- chaleur de broyage,
- chaleur de déformation plastique.

En se fondant sur des matériaux homogènes classés selon différentes granulométries, FUHRER (45) a pu montrer que l'énergie nécessaire à la formation de comprimés ayant des caractéristiques bien définies, n'est que peu influencée par la taille des particules. Son augmentation, lorsque la granulométrie augmente, est due à l'accroissement du travail de broyage.

A partir des enregistrements réalisés grâce aux montages précédemment décrits, d'autres auteurs ont tenté de mieux comprendre les phénomènes physiques de la compression. Comme il a été dit leurs travaux seront analysés par DJIANE. Pour terminer, il convient toutefois de citer rapidement les travaux de LEIGH (30). Cet auteur comme l'avait fait LONG (46) dans le domaine de la métallurgie, a étudié les cycles complets de la compression en considérant parallèlement la pression au niveau du poinçon supérieur et la pression latérale.

Les essais ont été faits avec une machine à fonctionnement relativement lent (30 secondes pour la montée en pression et 30 secondes pour la descente). LEIGH à partir des enregistrements obtenus a tenté de relier l'aptitude des substances à donner des comprimés cohérents à l'allure de leur cycle de compression.

TRAVAUX PERSONNELS

Comme il a été dit précédemment, les travaux décrits dans ce chapitre ont été réalisés en deux étapes.

J'ai d'abord mis au point une machine à comprimer spécialement équipée pour la mesure de l'enregistrement des forces s'exerçant au niveau des poinçons et de la matrice et aussi pour la mesure et l'enregistrement de la force d'éjection. Afin d'éviter les critiques susceptibles d'être faites aux montages décrits précédemment j'ai eu pour souci principal la réalisation d'une machine fonctionnant strictement dans les conditions habituellement utilisées pour la fabrication industrielle des comprimés.

A l'aide de cette machine j'ai réalisé un certain nombre d'essais au cours desquels j'ai étudié le cycle de compression des matières premières utilisées sulfanilamide et amidon, celui du mélange des deux produits précédents (dans les proportions où ils se trouvent dans les comprimés) puis celui des grains simples de sulfanilamide et finalement ceux des grains enrobés de différents types de surfactifs.

4.- EQUIPEMENT D'UNE MACHINE A COMPRIMER ALTERNATIVE POUR LA
DETERMINATION DES FORCES INTERVENANT LORS DE LA COMPRESSION. (47)-

La machine utilisée est une machine FROGERAIS AO dont les éléments de mesure de forces sont constitués par des jauges de contrainte (1).

Après ces dernières je décrirai successivement :

- les quelques modifications apportées à la machine pour placer les jauges,
- le montage électrique réalisé pour l'enregistrement des forces,
- les conditions dans lesquelles l'étalonnage de la machine a été réalisé.

Nota (1) Nous exprimons toute notre gratitude à Monsieur CHAUVEAU ingénieur des Arts et Métiers, des établissements Ed.FROGERAIS ainsi qu'à Monsieur WINTER, ingénieur EEMI et ESME, de la société PHILIPS INDUSTRIE, dont la collaboration nous a permis de réaliser cet appareillage.

1.1.- LES ELEMENTS DE MESURE DES FORCES : JAUGES DE CONTRAINTE.-

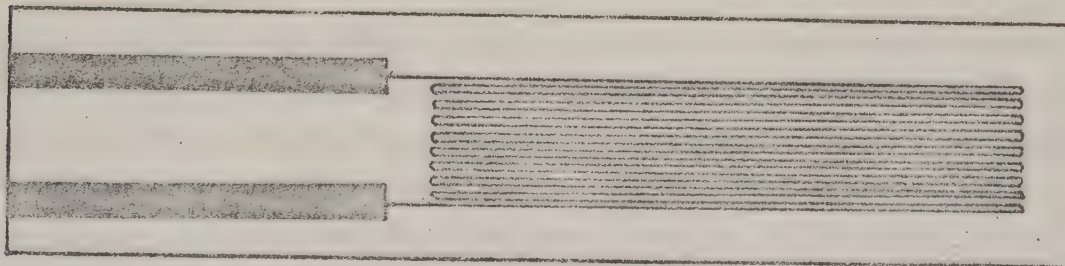
Au cours d'un cycle de conférences sur l'extensométrie à l'I N S A de LYON, AVRIL (48) a exposé les principes théoriques des jauges. Les jauges de contrainte ou d'extensométrie sont constituées par un fin fil d'alliage métallique suffisamment conducteur et élastique. Le fil est collé sur un support souple, très mince, de telle façon qu'il soit en majeure partie orienté dans une même direction (figure 43 a). Lors de leur emploi, les jauges sont collées sur les pièces soumises aux déformations de telle sorte que le fil se déforme longitudinalement dans le sens d'application de l'effort. Le fil subit ainsi des variations de longueurs entraînant un changement de sa résistance électrique selon la relation : $R = \rho \frac{l}{s}$ d'où l'on tire $\frac{\Delta R}{R} = K \frac{\Delta l}{l}$

R : résistance et ρ résistivité du fil,

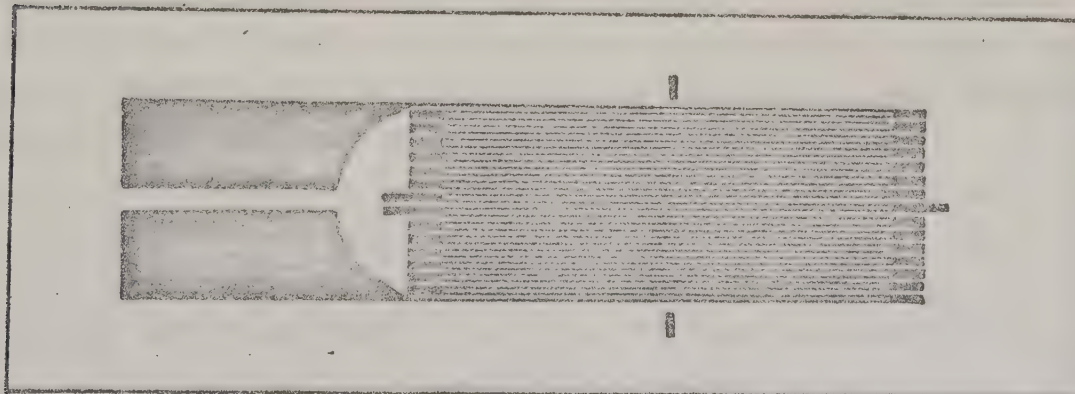
l : longueur et s : section du fil,

K : constante dépendant des métaux considérés.

Dans ces conditions la mesure d'une variation de force avec une jauge de contrainte revient à la détermination d'une résistance électrique.



a.- Jauge à fil



b.- Jauge à trame pelliculaire

Figure 43.- Jauges de contrainte.

Il faut toutefois se rappeler que les mesures d'une jauge de contrainte sont affectées par les variations de température qui apparaissent à son niveau et qui peuvent ainsi fausser les résultats. Pour pallier cet inconvénient il est nécessaire d'utiliser une seconde jauge de compensation à un gradient de température identique à celui de la première.

Les deux jauges sont reliées à un montage électrique dans lequel elles constituent deux branches adjacentes d'un pont de WHEATSTONE. Elles agissent en sens opposé ce qui a pour effet d'annuler les variations dues aux changements de température et de permettre la mesure exclusive des variations dues aux déformations. Celles-ci sont directement proportionnelles, à l'intérieur des limites d'élasticité du métal, aux forces entrant en jeu. Il est à noter en outre que la jauge de contrainte dite de compensation, présente un intérêt supplémentaire, placée perpendiculairement à la jauge de mesure, elle subit les déformations transversales (coefficient de POISSON voisin de 0,3) et augmente ainsi la sensibilité des mesures.

Dans le montage réalisé les jauges sont des jauges à trame péliculaire PHILIPS (figure 43 b) jauges PR 9833 K/03 FE pour la matrice, jauges PR 9832 K/10 FE pour les poinçons et le levier d'éjection. Elles sont obtenues en réalisant un laminé de feuille métallique et de support isolant qui est traité ensuite comme un circuit imprimé par photographie puis attaque à l'acide. La grille en alliage de cupro-nickel (voisin du constantan et de facteur K voisin de 2) ⁽¹⁾ d'une épaisseur inférieure à 4 μ est fixée sur un support en résines phénoliques. Ces jauges sont extrêmement flexibles et admettent un rayon de courbure minimal atteignant 1,5mm. Pour une variation relative de longueur inférieure à 4.000 μ -déformations ⁽²⁾ leur linéarité est supérieure en qualité à 1 %, pour 10.000 μ -déformations elle est supérieure à 1 %. Enfin, elles peuvent supporter plus de 10^7 cycles alternés de $\pm 1000 \mu$ déformations et sont tout à fait adaptées aux mesures de contrainte en régime dynamique.

Nota

(1) Le coefficient exact est toujours précisé par le fournisseur

(2) $\frac{\Delta l}{l} = 1 \mu$ -déformation = 10^6 m/m, l étant la longueur de la grille.

1.2.- EMPLACEMENT DES JAUGES.-

Les jauges sont placées soit sur les pièces intervenant directement dans la compression (cas de la matrice) soit sur des pièces en rapport étroit avec elle : douille de contrainte ajustée sur les porte-poinçons, et, levier d'éjection. Toutes sont collées à l'aide d'une colle à durcissement rapide PHILIPS PR 9244/04. L'ensemble est schématisé sur la figure 44 en regard d'un montage classique.

1.2.1.- POINÇONS

Quelques modifications ont été apportées par rapport à la machine classique. Elles sont identiques pour les deux poinçons et porte-poinçons.

Les jauges (de mesure et de compensation) sont collées comme il a déjà été dit, sur une douille de contrainte en acier traité 56 Rc (de même qualité que les poinçons). Cette douille est fixée au porte-poinçon (acier traité 47 Rc) par une vis, de manière à maintenir autour du porte-poinçon un écrou de bronze qui permet la mise en place de l'ensemble sur chacun des pistons supérieur et inférieur.

Ainsi lorsqu'au cours de la compression , des forces s'exercent au niveau des poinçons en contact direct avec leur porte-poinçon, la douille placée entre le piston et le porte-poinçon est soumise à un relatif écrasement. La jauge subit alors non pas un allongement mais une compression. Ceci est rendu possible grâce à la colle qui maintient le fil à son support.

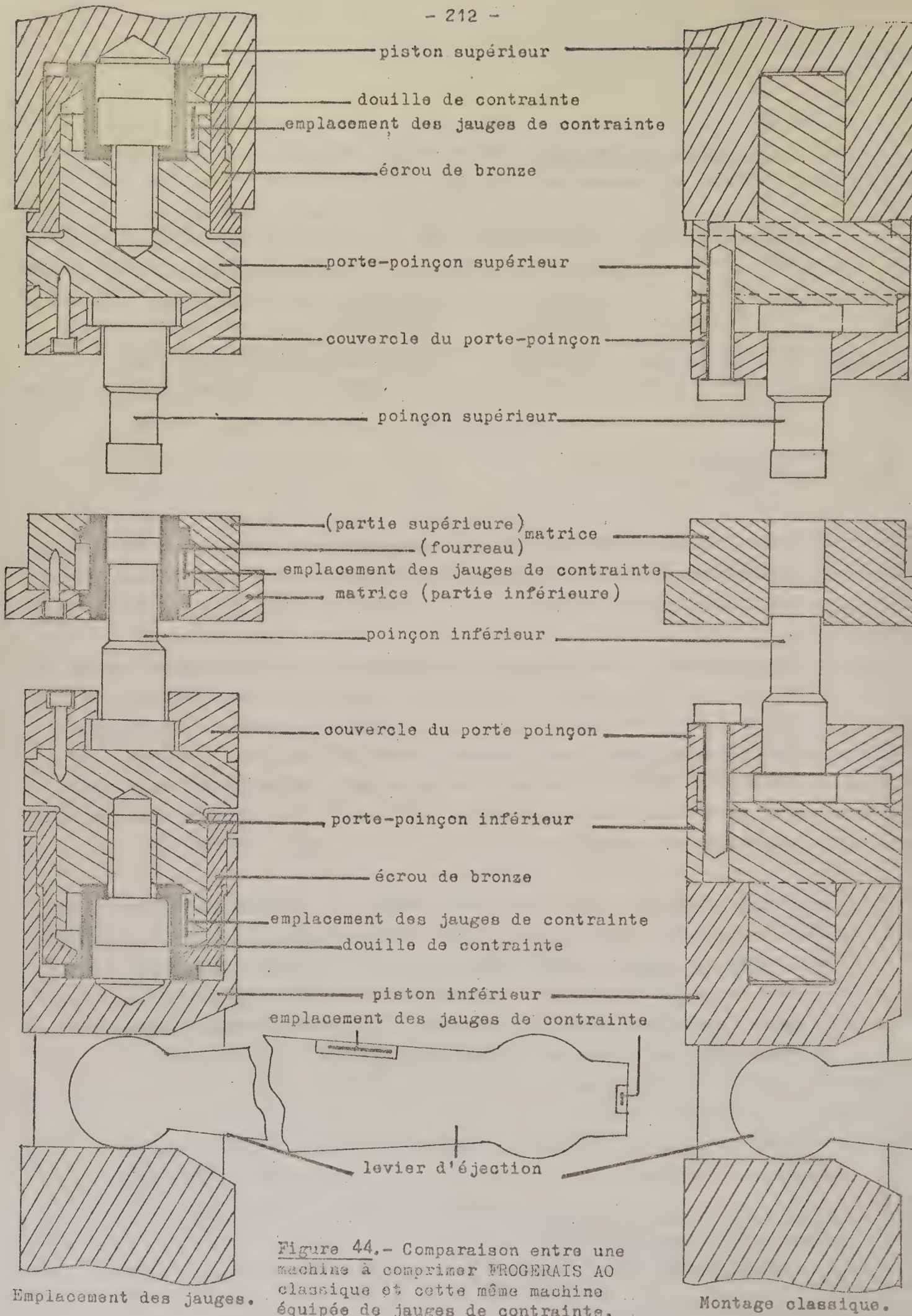


Figure 44.- Comparaison entre une machine à comprimer PROGERAIS AO classique et cette même machine équipée de jauges de contrainte.

1.2.2.- MATRICE.-

Deux couples de jauges sont collés sur un " fourreau " en acier traité (comme les douilles de contrainte et les poinçons). Ce fourreau comporte deux épaulements sur lesquels viennent s'appuyer deux pièces qui constituent les parties supérieure et inférieure d'une matrice (acier XC 38) spécialement évidée pour permettre la mise en place du fourreau et le collage des jauges.

Les jauges sont situées entre les épaulements. La jauge de mesure l'est suivant une circonférence et la jauge de compensation suivant une génératrice car c'est une dilatation donc une augmentation de circonférence que subit essentiellement la matrice au cours de la compression.

Il faut remarquer que la présence des épaulements entraîne une répartition irrégulière des forces le long de la matrice. Une force exercée au niveau d'un épaulement produit forcément une déformation moindre que la même force s'exerçant entre les épaulements. Ce système fait que pour les mesures sur la matrice il peut parfois être préférable de travailler à volume de chambre de compression constant, après avoir pratiqué un étalonnage pour cette position particulière du poinçon inférieur. Il est de toutes façons possible de faire plusieurs étalonnages afin de connaître l'importance d'un léger déplacement du poinçon inférieur dans le cas où il faudrait travailler non plus à volume constant mais à poids constant (ce qui sera le cas dans l'étude des grains simples de sulfanilamide).

1.2.3.- LEVIER D'EJECTION.-

Il n'a pas subi de modifications notables. Une simple cavité est aménagée à sa partie supérieure, près du levier de montée du piston inférieur. Dans cette première cavité, est placée longitudinalement la jauge de mesure qui est ainsi soumise à une élongation lors de l'éjection. Une autre cavité, perpendiculaire à la première, est pratiquée à l'extrémité du levier d'éjection, derrière le levier de montée du piston. Cette dernière cavité contient la jauge de compensation. Le choix de la position de la seconde cavité est tel que la jauge ne subit aucun effort.

1.3.- MONTAGE ELECTRIQUE.-

Chaque ensemble de jauges est relié à un pont de mesure PHILIPS PR 9304. Cet appareil comporte une échelle sur laquelle il est possible de lire directement une valeur correspondant aux contraintes exercées. Toutefois, pour permettre une étude plus intime des phénomènes dynamiques, les ponts, dans notre montage, sont connectés à un enregistreur rapide type oscilloscript PHILIPS PT 5108.

1.3.1.- LES PONTS DE MESURE.-

Le schéma synoptique d'un pont est représenté sur la figure 45.

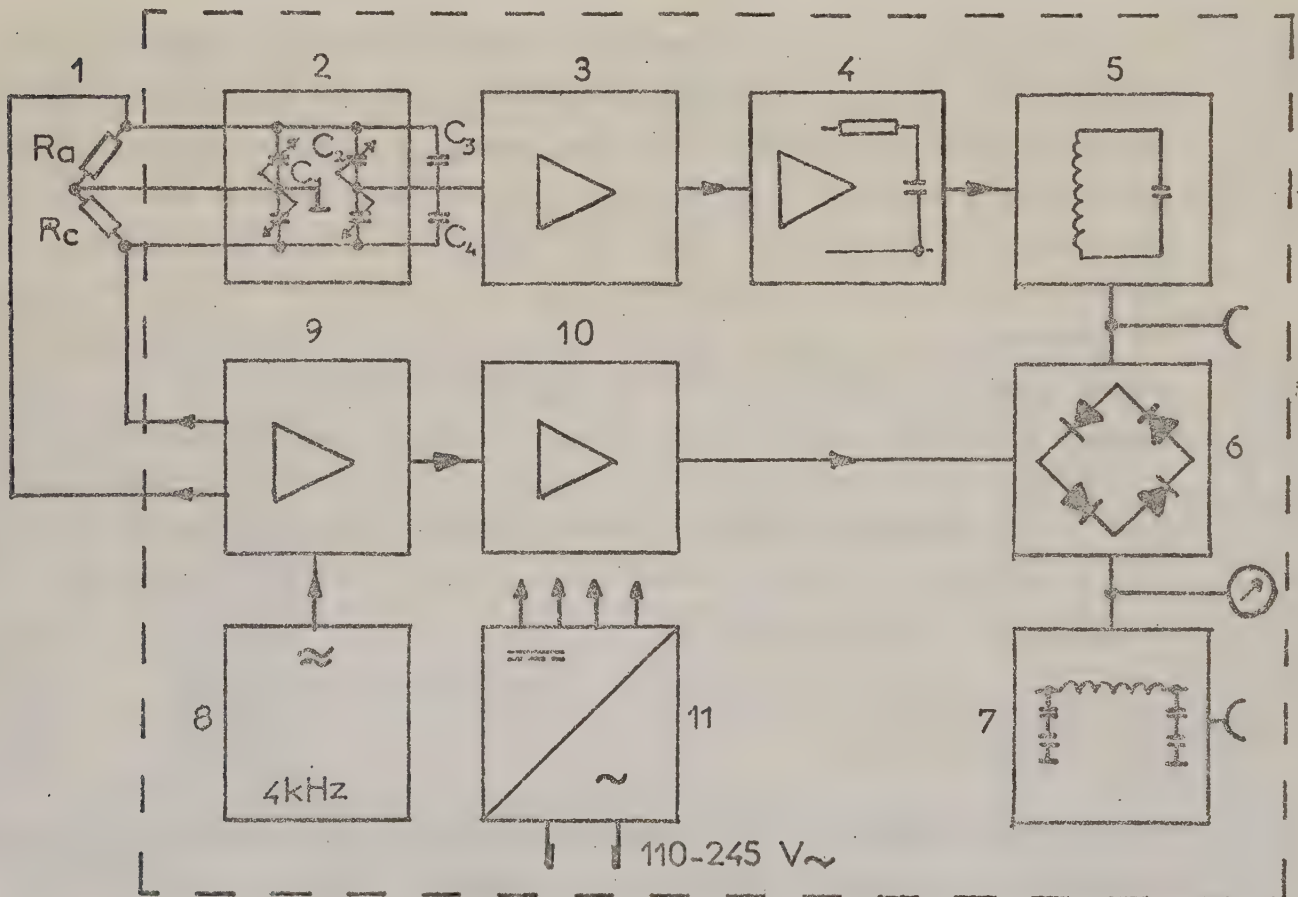


Figure 45.- Schéma d'un pont de mesure d'onde porteuse.

- | | |
|---|--|
| 1 : demi-pont extérieur | 6 : démodulateur en anneau |
| 2 : ajustage de R et C | 7 : filtre |
| 3 : préamplificateur | 8 : oscillateur |
| 4 : amplificateur principal et de déphasage | 9 : alimentation de pont |
| 5 : filtre passe bande | 10 : tension de commutation pour le démodulateur en anneau |
| | 11 : alimentation |

Les jauges de contrainte : jauge active R a (de mesure de force) et jauge de compensation R c sont montées en demi-pont extérieur : 1. Le demi-pont est complété à l'intérieur de l'appareil par un demi-pont formé par les condensateurs C_3 et C_4 . Les condensateurs différentiels C_1 et C_2 : 2, servent au pré-équilibrage en phase et en amplitude. Le pont est alimenté par une onde porteuse de 4 k Hz fournie par un oscillateur : 8, par l'intermédiaire d'un amplificateur : 9. Lors de la mesure le montage en pont est équilibré, puis un élément résistant du pont externe est changé par la déformation d'une jauge de contrainte, produisant un déséquilibre du pont qui se traduit par un signal de sortie. Celui-ci est amplifié en 3 et dirigé vers un atténuateur calibré. L'amplificateur suivant : 4, comporte un circuit de réglage continu pour le facteur d'amplification. La tension alternative à la sortie de l'amplificateur est appliquée à un démodulateur sensible à la phase : 6, et à un indicateur à cadre mobile par l'intermédiaire d'un filtre passe bande : 5. Ce démodulateur est commandé par une tension de commutation de 4 k Hz par l'intermédiaire d'un étage amplificateur : 10. Un filtre passe-bas : 7, permet l'étude directe du signal de modulation par un enregistreur rapide. L'appareil est alimenté par une tension stabilisée: 11.

1.3.2.-L'ENREGISTREUR RAPIDE.-

L'oscilloscript utilisé permet d'enregistrer soit sur huit voies H de 20 mm d'amplitude (crête à crête), pour les enregistrements de haute fréquence, soit sur cinq voies B de 40 mm d'amplitude, pour les enregistrements de grande amplitude. Dans notre cas l'appareil, auquel sont raccordés les quatre ponts correspondant aux mesures faites sur les deux poinçons, la matrice et le levier d'éjection, est équipé de quatre voies B.

Dans l'enregistreur un papier carbone défile entre une règlette et le papier d'enregistrement, et, la face active du papier carbone est appliquée contre le papier par la plume du galvanomètre. Une synchronisation exacte des enregistrements est garantie par le fait que tous les stylets se déplacent le long de cette même règlette, de plus cette disposition permet un enregistrement en coordonnées cartésiennes. La vitesse de déroulement du papier, changée par l'insertion de pignons de différents diamètres peut aller jusqu'à 200 mm/s ce qui permet de suivre aisément l'évolution de la pression au cours d'un cycle de compression qui dure environ $1/20$ s. Enfin l'appareil est équipé d'un marqueur qui indique automatiquement les intervalles d'une seconde.

1.4.- ETALONNAGE.-

Les jauges étant collées sur des supports de nature et de forme variables (différents types d'acier suivant les pièces de la machine), fournissent des enregistrements qui varient non seulement avec leurs caractéristiques propres (jauges différentes sur la matrice d'une part, sur les porte-poinçons et le levier d'éjection d'autre part) mais aussi avec leur support. Il convient donc de procéder à un étalonnage après leur mise en place.

.4.1.- ETALONNAGE DES POINÇONS.-

Le problème consiste à appliquer sur les poinçons, normalement montés sur la machine, une succession de forces connues afin d'établir une relation entre les déviations de l'oscilloscript et la valeur des forces exercées. Pour cela il a fallu construire une éprouvette d'acier capable de prendre place dans la matrice entre les deux poinçons. Un couple de jauges de contrainte relié à un pont de mesure a été collé sur l'éprouvette, puis cette dernière a été soumise à des charges de valeurs connues (0 à 6 tonnes). En portant en ordonnées les charges appliquées et en abscisses les déviations du pont, une courbe d'étalonnage parfaitement rectiligne a été obtenue pour l'éprouvette.

Dans un deuxième temps l'éprouvette, équipée comme précédemment, a été placée entre les poinçons de la machine et des forces croissantes, égales à chaque fois pour les deux poinçons, ont été appliquées en faisant tourner le volant à la main. Les courbes d'étalonnage ont été obtenues en lisant simultanément, d'une part, les déviations du pont correspondant à l'éprouvette et, d'autre part, celles des ponts correspondant à chaque poinçon ou les déviations correspondantes de l'oscilloscript. En outre, comme il est nécessaire de changer la sensibilité des ponts de mesure en fonction des forces mises en jeu, trois courbes d'étalonnage ont été réalisées : avec la sensibilité 0,3‰ pour des forces de 0 à 750 kg, avec la sensibilité 1‰ pour des forces allant jusqu'à 2800 kg et avec la sensibilité 3‰ pour des forces allant jusqu'à 6400 kg.

1.4.2.- ETALONNAGE DE L'EJECTION.-

Le même procédé que pour les poinçons a été utilisé. Un simple réglage de la machine à comprimer : volume de la chambre de compression et course du poinçon supérieur (" dureté "), permet en effet, lors de l'éjection, de faire buter l'éprouvette contre le poinçon supérieur et ainsi d'exercer une force sur le levier d'éjection. Les forces nécessaires à l'éjection d'un comprimé étant beaucoup plus faibles que celles mises en jeu au niveau des poinçons lors de la compression, l'étalonnage n'a été pratiqué qu'avec deux sensibilités du pont de mesure : de 0 à 300 kg avec une sensibilité de 0,3% et jusqu'à 1000 kg avec une sensibilité de 1% .

1.4.3.- ETALONNAGE DE LA MATRICE.-

Cet étalonnage posait deux problèmes principaux.

- Le premier était d'exercer sur la matrice une série de forces de valeurs connues. Il a été résolu, ainsi que l'avait fait HIGUCHI et ses collaborateurs (22), en introduisant dans la matrice un élastomètre qui, à partir d'une pression relativement faible (200 kg/cm^2), se comporte comme un fluide transmettant intégralement la pression dans toutes les directions.
- Le second tenait au fait que les jauges de contrainte permettent une mesure de force et non une mesure de pression par unité de surface. Pour résoudre ce problème l'étalonnage a été réalisé pour une surface de matrice égale à celle de la section du poinçon, c'est à dire pour une valeur de $2 h$ (h = hauteur de la matrice) égale à r (rayon du poinçon), en effet :

$$S_p \text{ (surface de la section du poinçon)} = \pi \cdot r^2$$

$$S_m \text{ (surface de la matrice)} = 2 \pi \cdot r \cdot h$$

Dans notre cas r étant égal à 6 mm, il a suffi de prendre un cylindre d'élastomètre de 3 mm d'épaisseur (et 6 mm de rayon) L'étalonnage a en outre été réalisé en plaçant le poinçon inférieur dans la position correspondant au volume de chambre de compression utilisé habituellement dans nos expériences " à volume constant ". En raison de la nature et du montage particulier des jauges employées pour la matrice, une seule courbe d'étalonnage a été faite (sensibilité 0,3‰ - forces de 0 à 6400 kg).

La technique utilisée peut appeler quelques réserves venant s'ajouter aux remarques déjà faites à propos de la forme de la matrice. Il convient de souligner qu'elles n'affectent que la valeur absolue des pressions mesurées au niveau de la matrice . Elles ne gênent en rien une étude comparative portant avant tout sur la connaissance de l'évolution des forces au cours du cycle de compression.

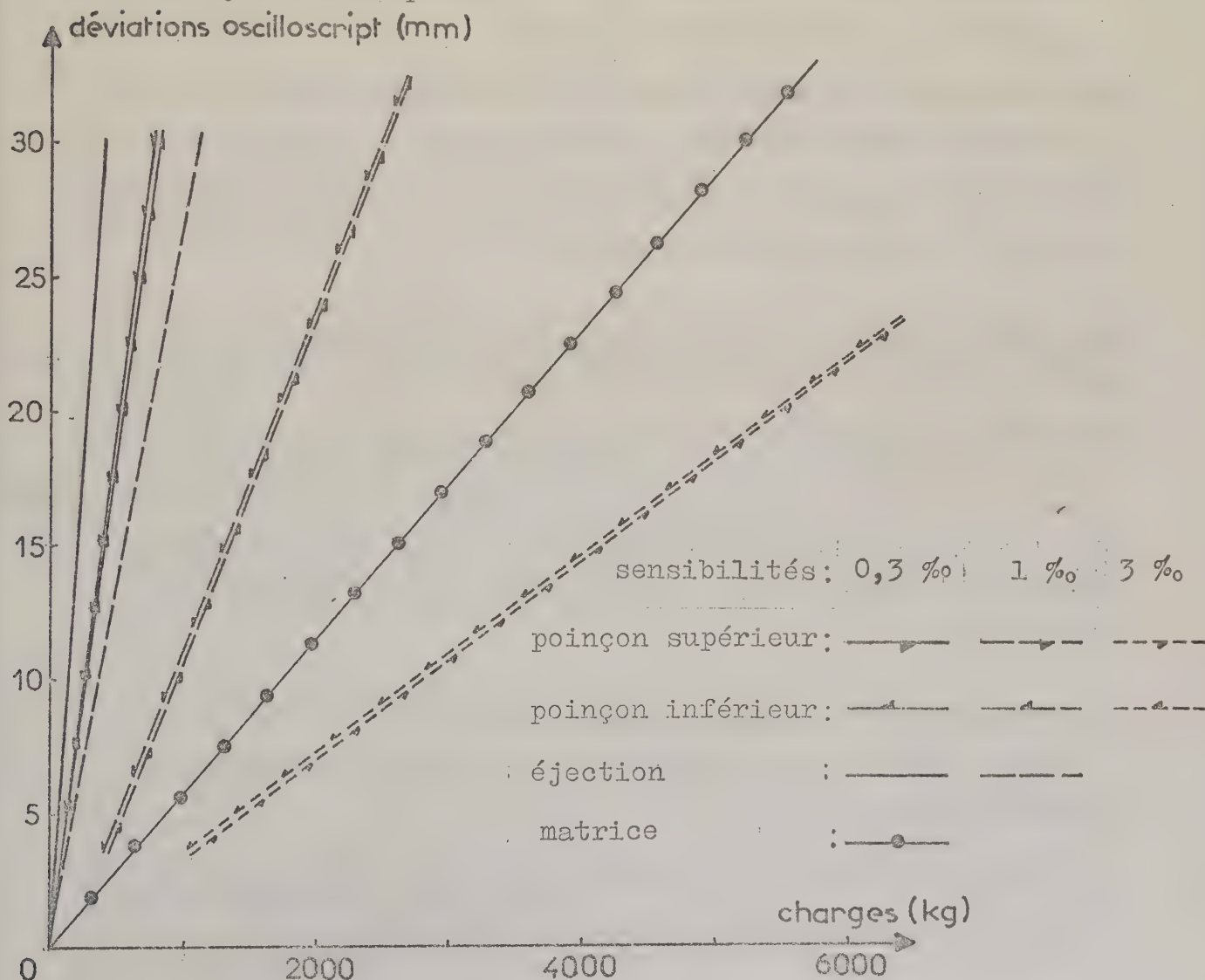


Figure 46.- Courbes d'étalonnage de la machine à comprimer.

2.- ESSAIS REALISES.-

L'étalonnage étant terminé la machine qui vient d'être décrite a été utilisée pour mesurer les forces transmises aux organes de la machine dans le cas d'un grain de sulfanilamide. Afin de mieux savoir l'influence des différents composants, des expériences ont été faites successivement avec les produits suivants :

- le sulfanilamide
- l'amidon de pomme de terre
- un mélange sulfanilamide-amidon de pomme de terre réalisé en respectant les proportions de ces deux substances dans le grain
- un grain de sulfanilamide non enrobé
- un grain de sulfanilamide enrobé de différents types de surfactifs non ioniques.

D'une manière générale les résultats ont été interprétés en examinant trois types de documents.

Les enregistrements pression en fonction du temps tels qu'ils sont fournis par le montage précédemment décrit. Ces enregistrements dont un exemple est reproduit dans la figure 47 permettent de suivre l'évolution dans le temps des forces s'exerçant au niveau de chacun des poinçons, de la matrice et du levier d'éjection. Leur étude seule est insuffisante mais il est tout de même possible d'y remarquer un certain nombre de renseignements intéressants :

- un retard plus ou moins important de la force transmise au poinçon inférieur par rapport à celle exercée au niveau du poinçon supérieur,
- la présence éventuelle sur l'enregistrement correspondant à la matrice d'un palier dans la partie descendante,
- l'existence d'une force résiduelle d'importance variable sur la matrice alors que la compression est terminée,

- Une vibration apparaissant sur l'enregistrement de l'éjection. Ce phénomène est dû au ressort de rappel du levier d'éjection et ne gêne en rien la connaissance de la valeur même de la force d'éjection qui est, à ce niveau, le seul renseignement intéressant.

Le cycle complet de compression poinçon inférieur - poinçon supérieur (cycle PI / PS) obtenu en portant sur un graphique les forces apparaissant au niveau du poinçon inférieur en fonction de celles observées au niveau du poinçon supérieur. Un exemple est reproduit dans la figure 48.

Le cycle complet de compression matrice - poinçon supérieur (cycle M / P S) obtenu en portant sur un graphique les forces exercées au niveau de la matrice en fonction de celles apparues au niveau du poinçon supérieur. Un exemple est également reproduit dans la figure 48.

Sur les documents précédents il est possible de considérer plus particulièrement un certain nombre d'éléments plus ou moins significatifs selon les cas. Suivant les produits, ceux qui ont été retenus sont :

- L'évolution de la force reçue par la matrice en fonction de celle notée au niveau du poinçon supérieur (cycle M / PS).
- Le rapport des forces reçues par les deux poinçons (cycle PI / PS).
- La force nécessaire (force exercée par le poinçon supérieur) pour obtenir une certaine dureté.
- La valeur de la force d'éjection.

Dans certains cas les essais ont été réalisés à volume de chambre de compression constant. Dans d'autres, notamment celui des grains simples, les mesures ont, au contraire, été faites à poids de comprimés constant.

2.1.- ESSAIS REALISES AVEC LES MATIERES PREMIERES.

Des enregistrements en cours de compression ont été faits pour chacune des matières premières (sulfanilamide, amidon de pomme de terre) et pour leur mélange réalisé dans des proportions identiques à celles qu'ils ont dans les comprimés.

Ces produits se " compriment " difficilement les enregistrements n'ont été faits que pour une seule pression, relativement élevée, dans le seul but d'étudier " l'allure " des cycles PI / PS et M / PS. Les déterminations ont été faites à volume de chambre constant, c'est-à-dire pour une position du poinçon inférieur correspondant à celle de l'étalonnage de la matrice.

Dans cette partie les courbes obtenues sont comparées aux cycles PI/PS et M/PS fournis par un grain pressé de sulfanilamide de granulométrie comprise entre 400 et 630 μ .

Dans les paragraphes suivants, le comportement sous la pression des autres grains de sulfanilamide sera analysé.

2.1.1.- SULFANILAMIDE.

L'enregistrement de la compression du sulfanilamide est reproduit sur la figure 47.

Les forces enregistrées sont de 3520 kg pour le poinçon supérieur, 2800 kg pour le poinçon inférieur et 1160 kg pour la matrice.

Les comprimés obtenus dans ces conditions sont tous décalottés.

Peu d'accidents caractéristiques sont à noter dans l'enregistrement fait avec une vitesse rapide de déroulement du papier (20 cm/s).

Il est simplement possible de remarquer un léger retard de transmission des forces entre le poinçon supérieur et le poinçon inférieur : $\frac{1}{200}$ s. Le palier dans la partie descendante de

l'enregistrement correspondant à la matrice est très peu marqué et la force résiduelle est très faible de l'ordre de 60 kg.

La force d'éjection dont l'importance est généralement liée à la valeur de la force résiduelle est peu élevée : 20 kg.

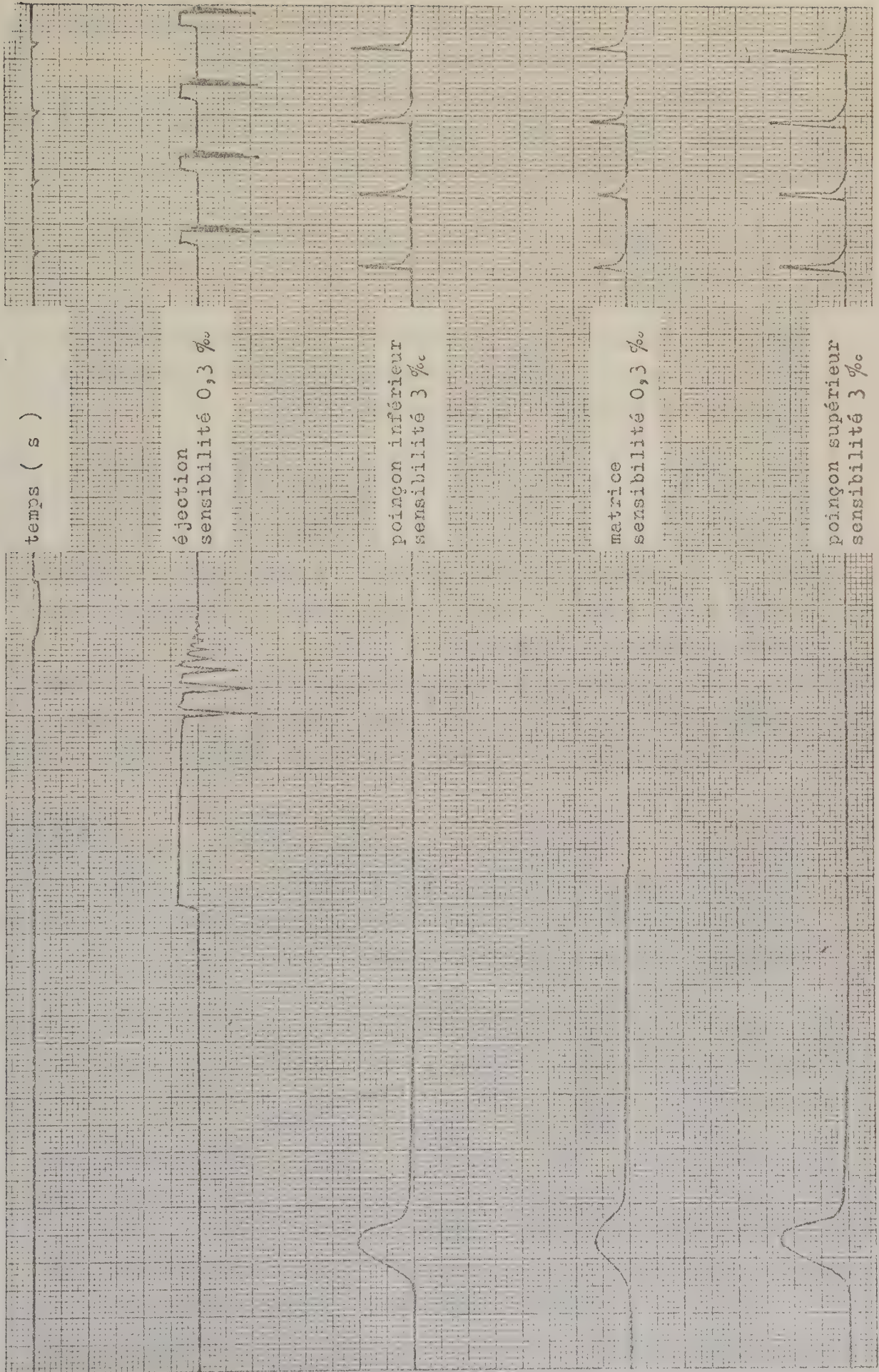


Figure 47 .- Enregistrement de la compression du sulfanilamide.

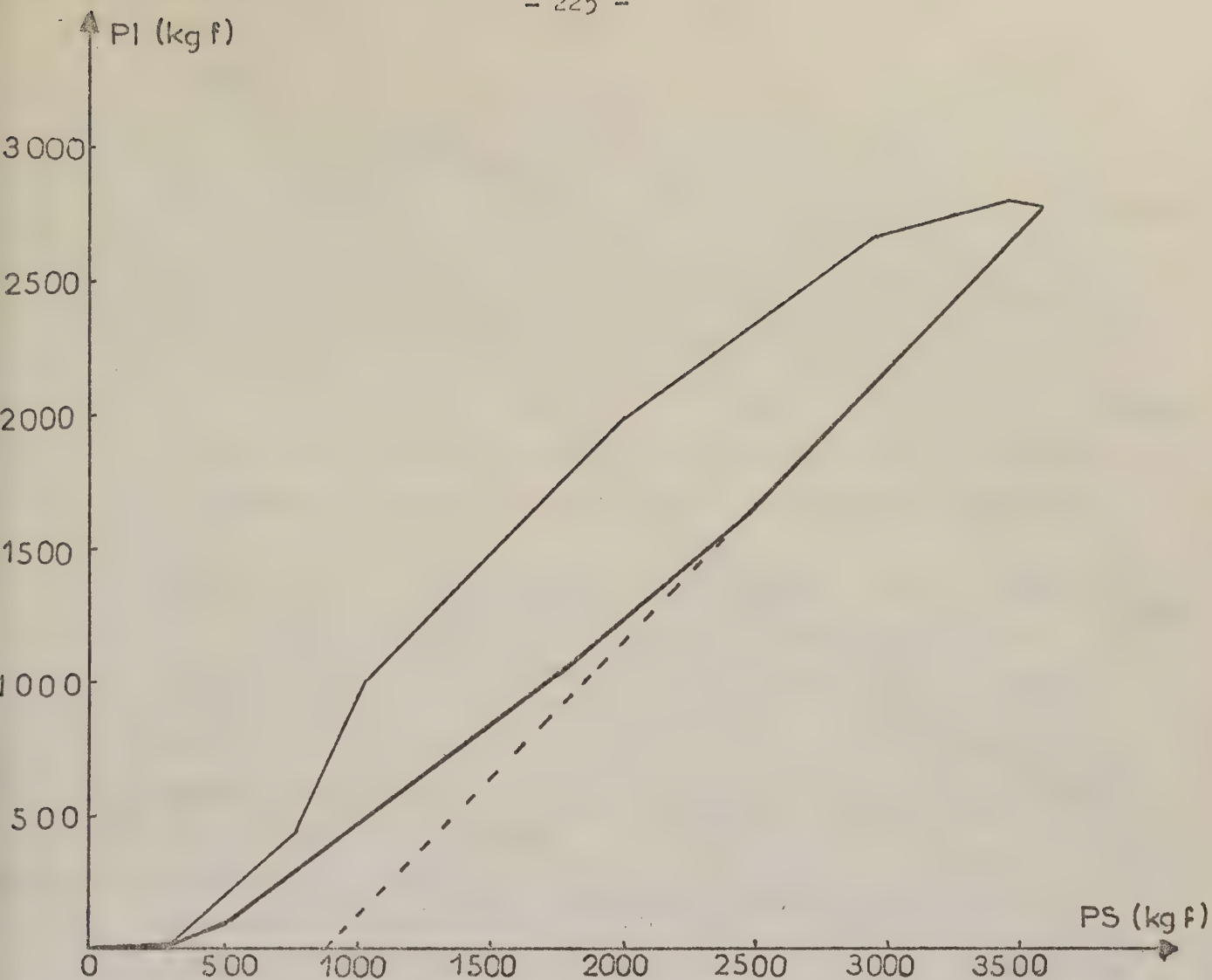
Les cycles PI/PS et M/PS tracés à partir des enregistrements précédents sont reproduits dans la figure 48.)

Le cycle PI/PS est analogue à celui de l'acétate de sodium cristallisé ($3 \text{ H}_2\text{O}$) dont DJIANE (49) et ALTGLAS (50) ont étudié les différentes phases dans notre laboratoire.

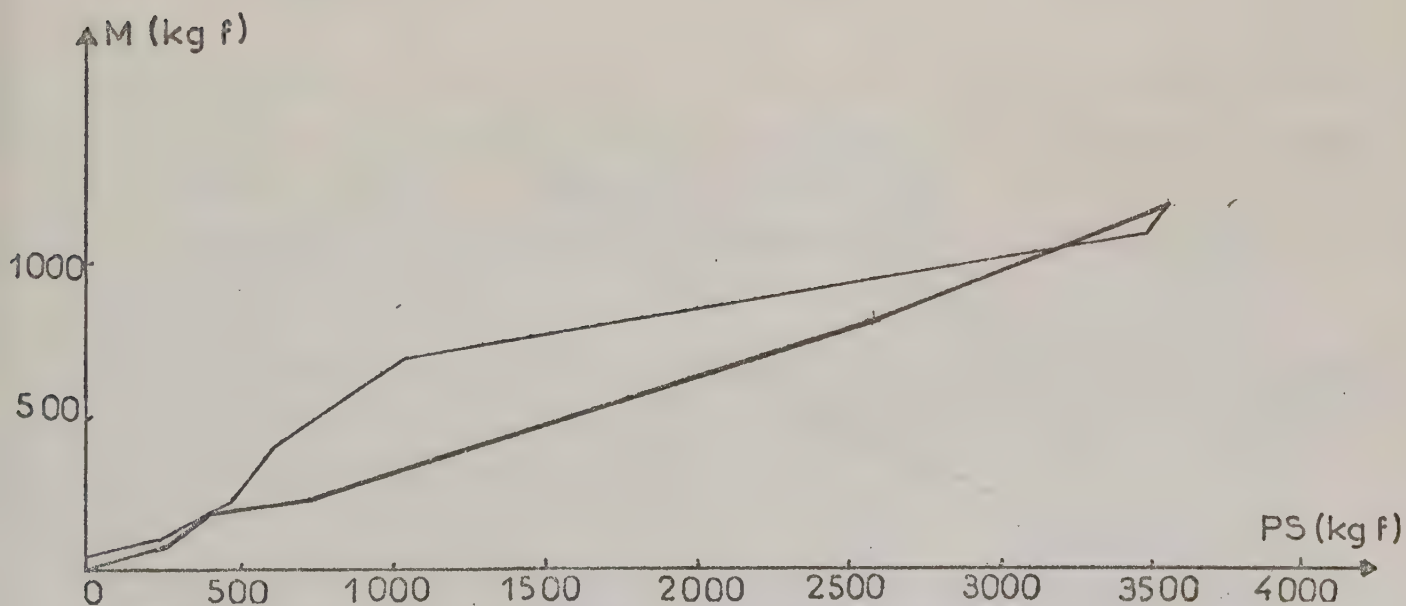
Le cycle de l'acétate de sodium comme l'indique la figure 49 peut être divisé en 4 segments principaux :

- Segment I correspond au tassement de la substance dans la chambre de compression. La pression au niveau du poinçon inférieur ne s'élève que lentement.
- Segment II : la pente de la courbe augmente nettement. A ce stade la substance flue sous la pression. La transmission des forces est favorisée et la pente : PI/PS devient égale à l'unité. Le prolongement de ce segment jusqu'à l'axe des abscisses détermine la valeur du seuil d'écoulement qui dans le cas présent est égal à 800 kg.
- Segment III : le poinçon supérieur remonte et le fluage cesse. La pente retrouve une valeur proche de celle du 1er segment.
- Segment IV : correspond à la dernière phase d'un cycle de compression. Initialement la pression chute selon une pente voisine de celle du segment II. En finale il reste sur le poinçon inférieur une force résiduelle qui dans les conditions utilisées est pratiquement nulle.

Par rapport au cycle de l'acétate de sodium celui du sulfanilamide (figure 48) présente peu de particularités : la phase de tassement est nettement visible. Pendant la période de fluage la pente devient égale à l'unité et le seuil d'écoulement est de 850 kg environ . Les portions correspondant à la descente en pression sont normales et en finale la force résiduelle sur le poinçon inférieur est nulle.

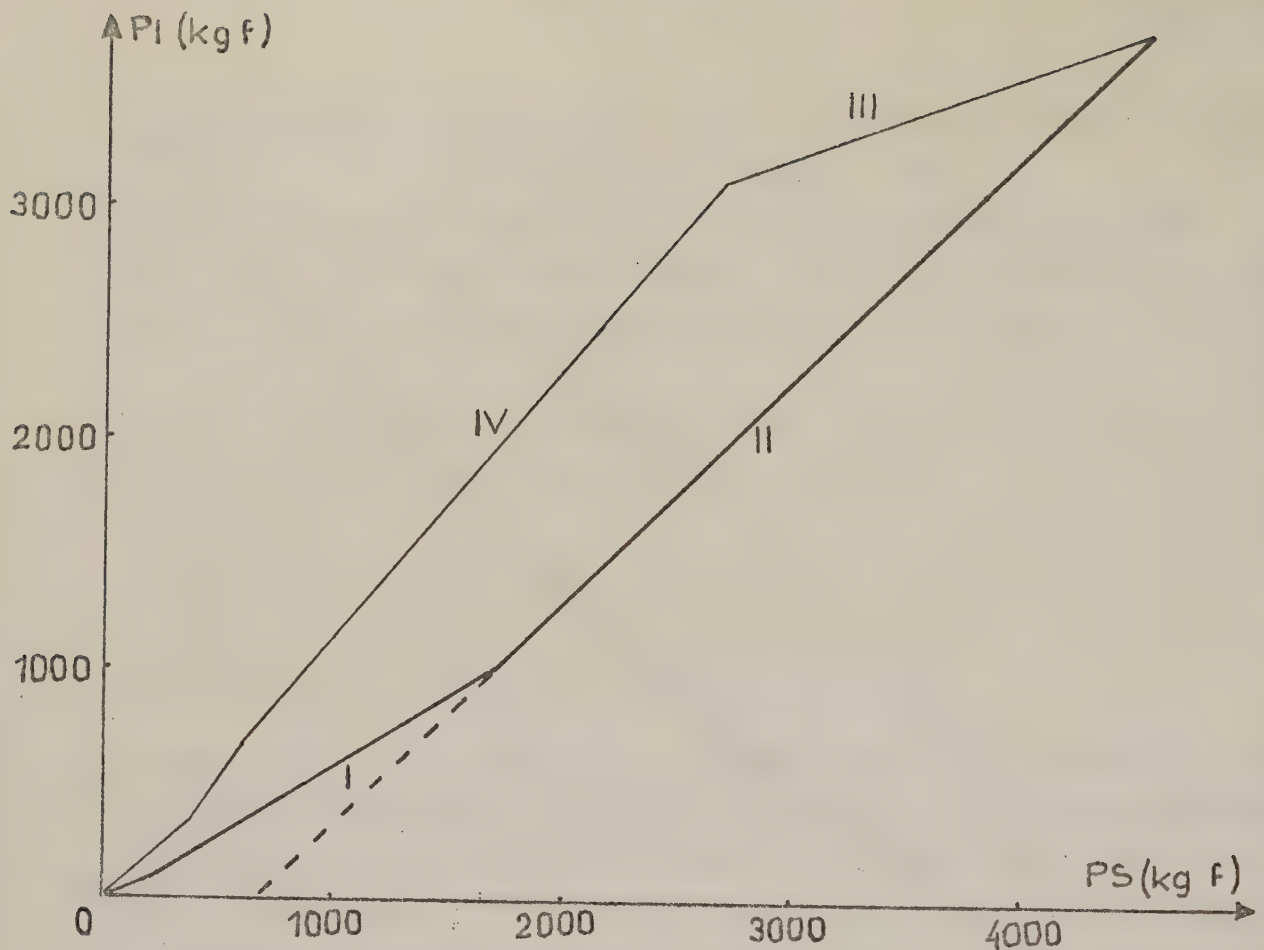


a.- Variation des forces au niveau du poinçon inférieur en fonction de celles du poinçon supérieur. (Cycle PI/PS).

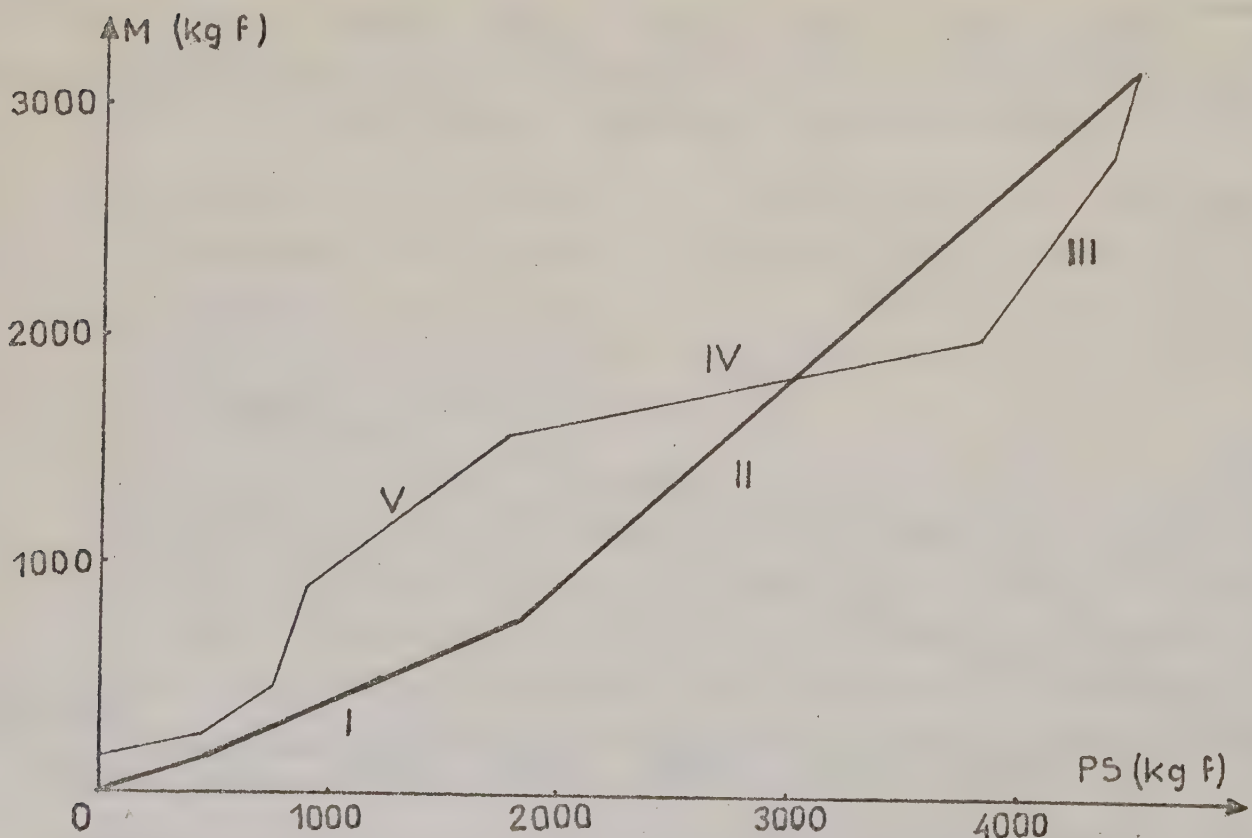


b.- Variation des forces au niveau de la matrice en fonction de celles du poinçon supérieur. (Cycle M / PS).

Figure 48.- Transformation de l'enregistrement de la compression de sulfanilamide pur en cycles PI/PS et M/PS.



a.- Variation des forces au niveau du poinçon inférieur en fonction de celles du poinçon supérieur. (Cycle PI/PS).



b.- Variation des forces au niveau de la matrice en fonction de celles du poinçon supérieur. (Cycle M/PS).

Figure 49.- Transformation de l'enregistrement de la compression de l'acétate de sodium ($3 H_2O$) en cycles PI/PS et M/PS.

Le cycle M/PS doit de la même façon être comparé à celui de l'acétate de sodium également analysé par ces mêmes auteurs (49) (50).

Le cycle de l'acétate de sodium cristallisé comme l'indique la figure 49 peut être divisé en cinq segments principaux :

- Segment I : comme celui du cycle PI/PS le premier segment correspond au tassement de la substance dans la chambre de compression et à sa résistance élastique avant fluage. Pendant un court instant la pression reste sensiblement nulle au niveau de la matrice, ensuite elle augmente et la pente prend une valeur qui selon LONG (46) est égale au coefficient de POISSON.
- Segment II : au cours de cette période apparaissent dans les cristaux les phénomènes de glissement connus sous le nom de fluage. La substance est alors dans un état proche de celui d'un liquide. Le prolongement du segment jusqu'à l'axe des abscisses fournit le seuil d'écoulement.
- Segment III : le poinçon supérieur remonte et le fluage cesse. La pression chute brutalement au niveau de la matrice. Selon DJIANE et ALTGLAS cette chute peut s'expliquer par une brusque libération de la composante élastique vers le poinçon inférieur.
- Segment IV : la chute de pression au niveau de la matrice cesse d'être rapide. La pente de la courbe prend alors une valeur proche de celle du segment I.

- Segment V : la pente de la courbe change nettement et retrouve pendant un certain temps une valeur voisine de celle du segment II. La substance flue dans le sens du nouveau vecteur des forces. En finale il reste sur la matrice une force résiduelle qui dans le cas de l'acétate de sodium cristallisé est de l'ordre de 160 kg.

Par rapport à celui de l'acétate de sodium le cycle M/PS du sulfanilamide (figure 48) est caractérisé surtout par l'absence de chute brutale de pression au niveau de la matrice. Ici à l'opposé la pression décroît lentement et régulièrement sur la matrice dès qu'elle diminue au niveau du poinçon inférieur. Il est tout au plus possible de noter un très léger accident au début de la descente en pression. Ensuite les mêmes phénomènes que pour l'acétate de sodium peuvent être observés : chute un peu plus rapide de la pression sur la matrice et présence d'une force résiduelle. Il est à noter que dans le cas du sulfanilamide celle-ci est très faible malgré la tendance au décalottage des comprimés obtenus.

2.1.2.- AMIDON DE POMME DE TERRE.-

Les différentes forces enregistrées au cours de la compression de l'amidon de pomme de terre sont représentées dans la figure 50.

Les forces maximales sont de 3530 kg au niveau du poinçon supérieur, 2570 kg pour le poinçon inférieur et 1960 kg sur la matrice. Les comprimés d'amidon ainsi préparés ont une dureté de 6 kg mais présentent tous un important collage aux poinçons sans doute dû à la très grande humidité du produit : 19 %.

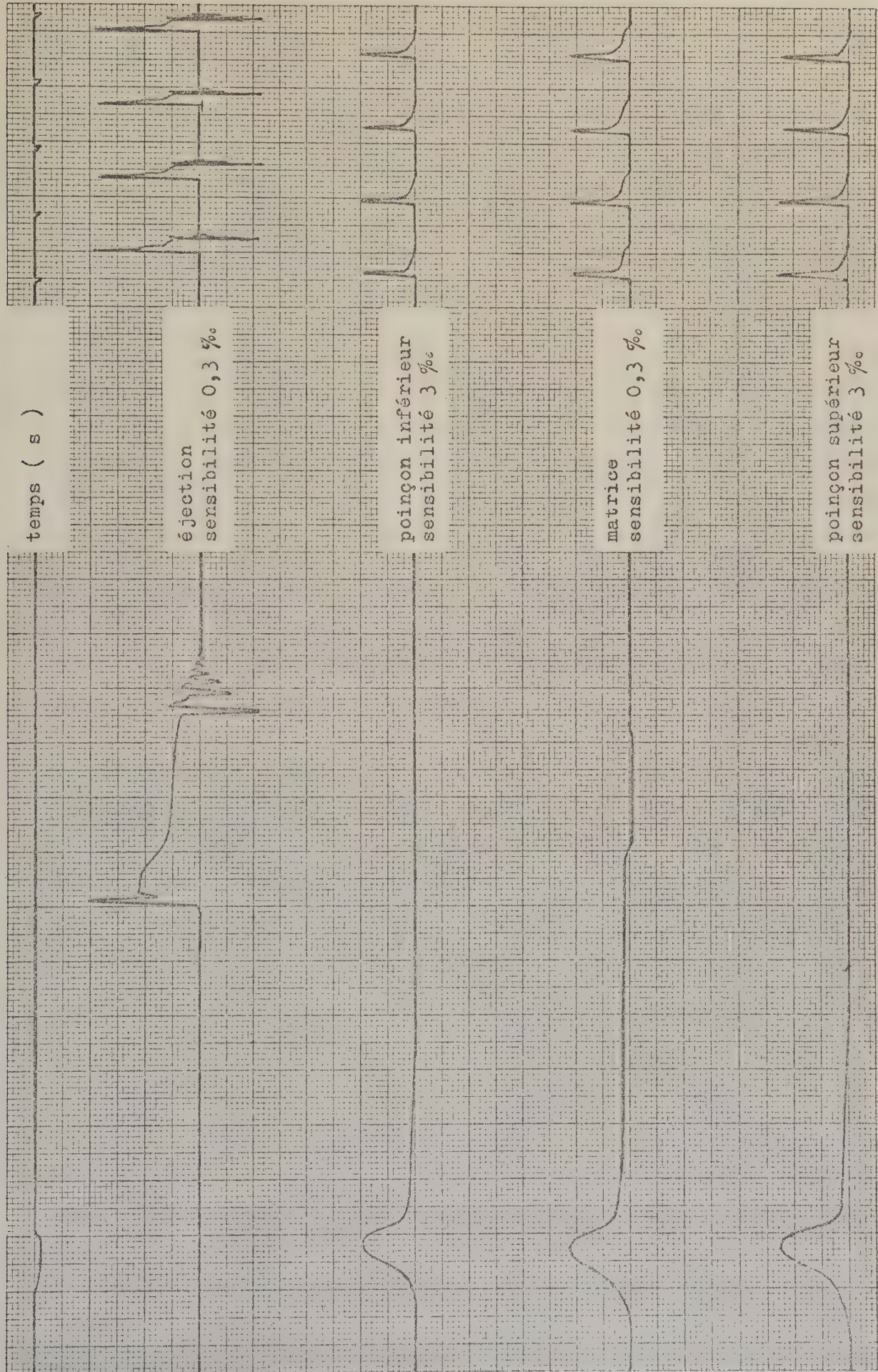
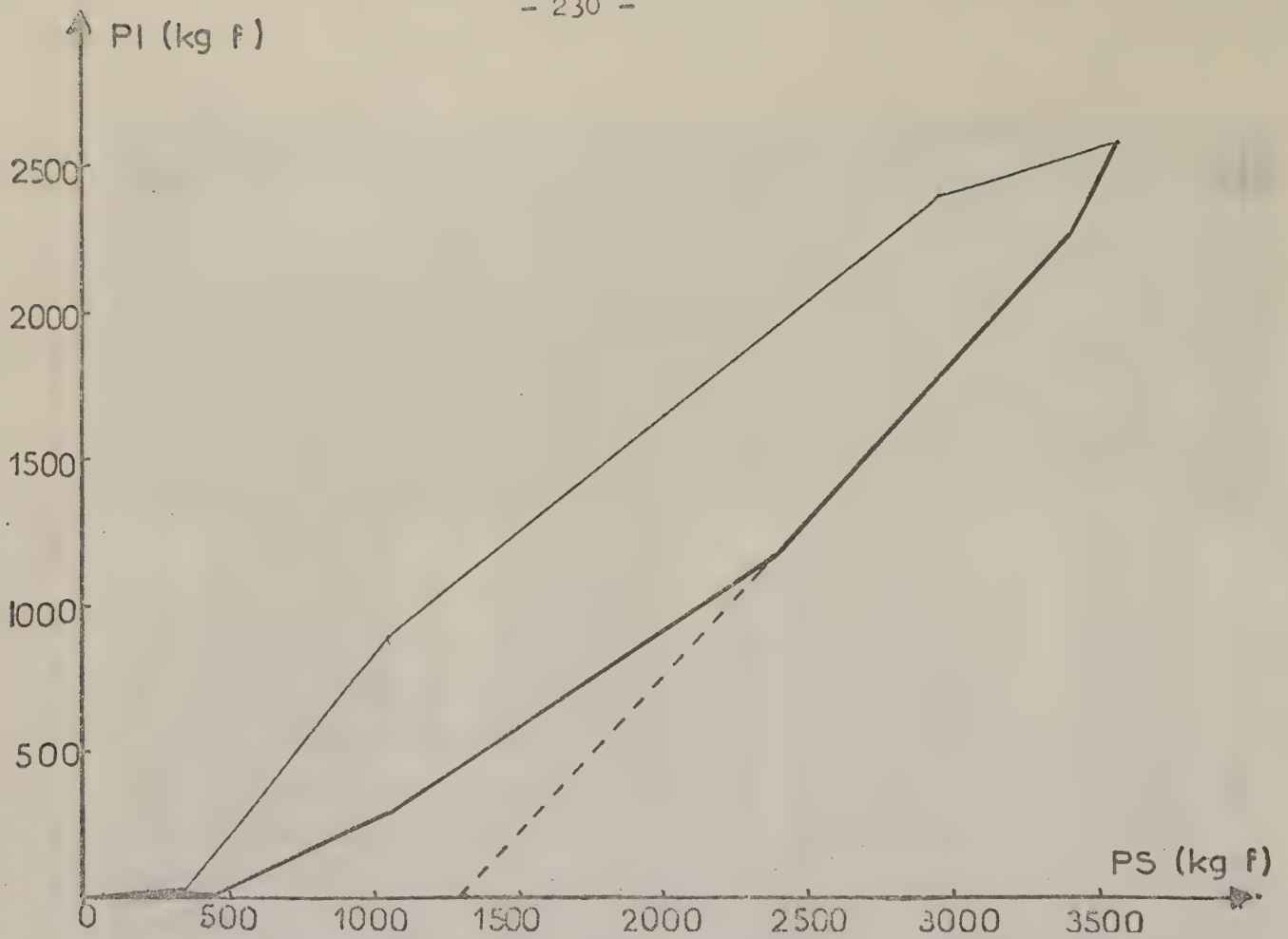
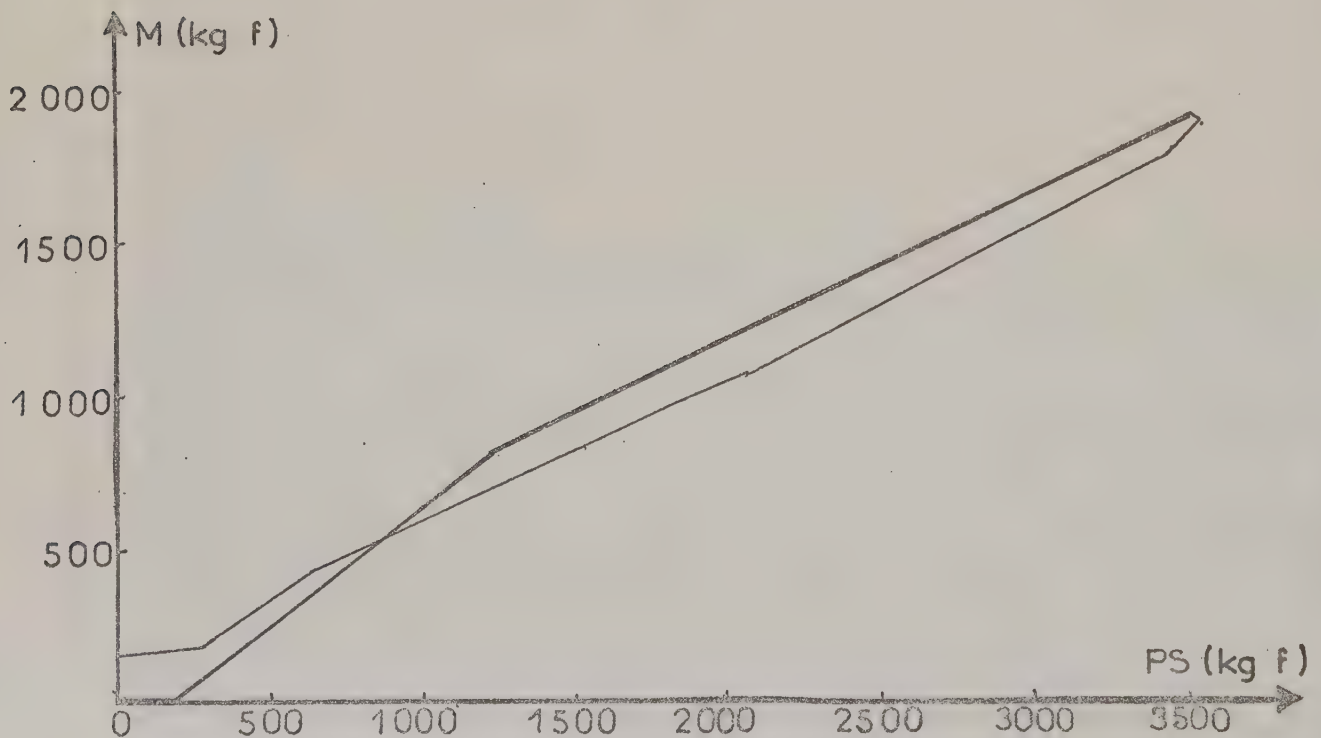


Figure 50.- Enregistrement de la compression de l'amidon de pomme de terre.



a.- Variation des forces au niveau du poinçon inférieur en fonction de celles du poinçon supérieur (cycle PI/PS).



b.- Variation des forces au niveau de la matrice en fonction de celles du poinçon supérieur (cycle M/PS).

Figure 51.- Transformation de l'enregistrement de la compression de l'amidon de pomme de terre en cycles PI/PS et M/PS.

Sur ces enregistrements le retard de transmission des forces entre les deux poinçons est toujours visible mais aucun palier n'apparaît sur la matrice lors de la descente en pression. Il est important de noter la force résiduelle sur la matrice, particulièrement élevée : 200 kg qui nécessitera une force d'éjection importante : voisine également de 200 kg.

Le cycle PI/PS, représenté sur la figure 51 a, comporte au début de la montée en pression une période de tassement très nette analogue à celle de l'acétate de sodium et du sulfanilamide. Le segment correspondant au fluage détermine un seuil d'écoulement plus important que pour le sulfanilamide : 1250 kg. La partie terminale de la montée en pression où la force au niveau du poinçon inférieur croît brutalement, peut sans doute être considérée comme un artefact, elle n'a en effet pas été retrouvée pour d'autres essais réalisés à des pressions différentes. Aucun phénomène particulier n'est à signaler au cours de la descente en pression.

Comme pour l'acétate de sodium et le sulfanilamide c'est le cycle M/PS représenté sur la figure 51b, qui est le plus intéressant. Les phénomènes les plus caractéristiques apparaissent pendant la descente en pression.

Pendant la plus grande partie de cette phase, la force au niveau de la matrice reste inférieure à ce qu'elle est pendant la montée en pression, pour des forces équivalentes sur le poinçon supérieur. De plus il n'y a pas de chute brutale de pression sur la matrice lors de la remontée du poinçon supérieur, il n'y a pas non plus de décroissance lente de la force sur la matrice, créant une sorte de plateau, la décroissance de la force

est parallèle à son augmentation lors de la montée en pression. Enfin la force rémanente sur la matrice à la fin du cycle de compression est relativement importante. A ce dernier élément près, le cycle M/PS de l'amidon est proche de celui d'une substance parfaitement élastique (caoutchouc par exemple).

2.1.3.- MELANGE SULFANILAMIDE (4 parties) AMIDON DE POMME DE TERRE
(1 partie).-

La figure 52 reproduit l'enregistrement des forces mises en jeu au cours de la compression. Leur intensité maximale est de 3600 kg pour le poinçon supérieur et de 2780 kg pour le poinçon inférieur. Sur la matrice c'est une force maximale de 1690 kg qui a été enregistrée. Les comprimés obtenus ont une dureté de 5 kg.

Il est possible de remarquer, que pour des forces sensiblement égales exercées au niveau du poinçon supérieur, les forces enregistrées au niveau du poinçon inférieur ou de la matrice sont, pour mélange sulfanilamide-amidon, intermédiaires entre celles observées pour chacun des constituants sans, toutefois, correspondre exactement à ce qu'elles sembleraient devoir être en tenant compte des proportions de chacun d'eux.

Sur l'enregistrement des forces au niveau de la matrice, un palier apparaît très nettement lors de la descente en pression. La force résiduelle est voisine de 120 kg et la force d'éjection de 80 kg

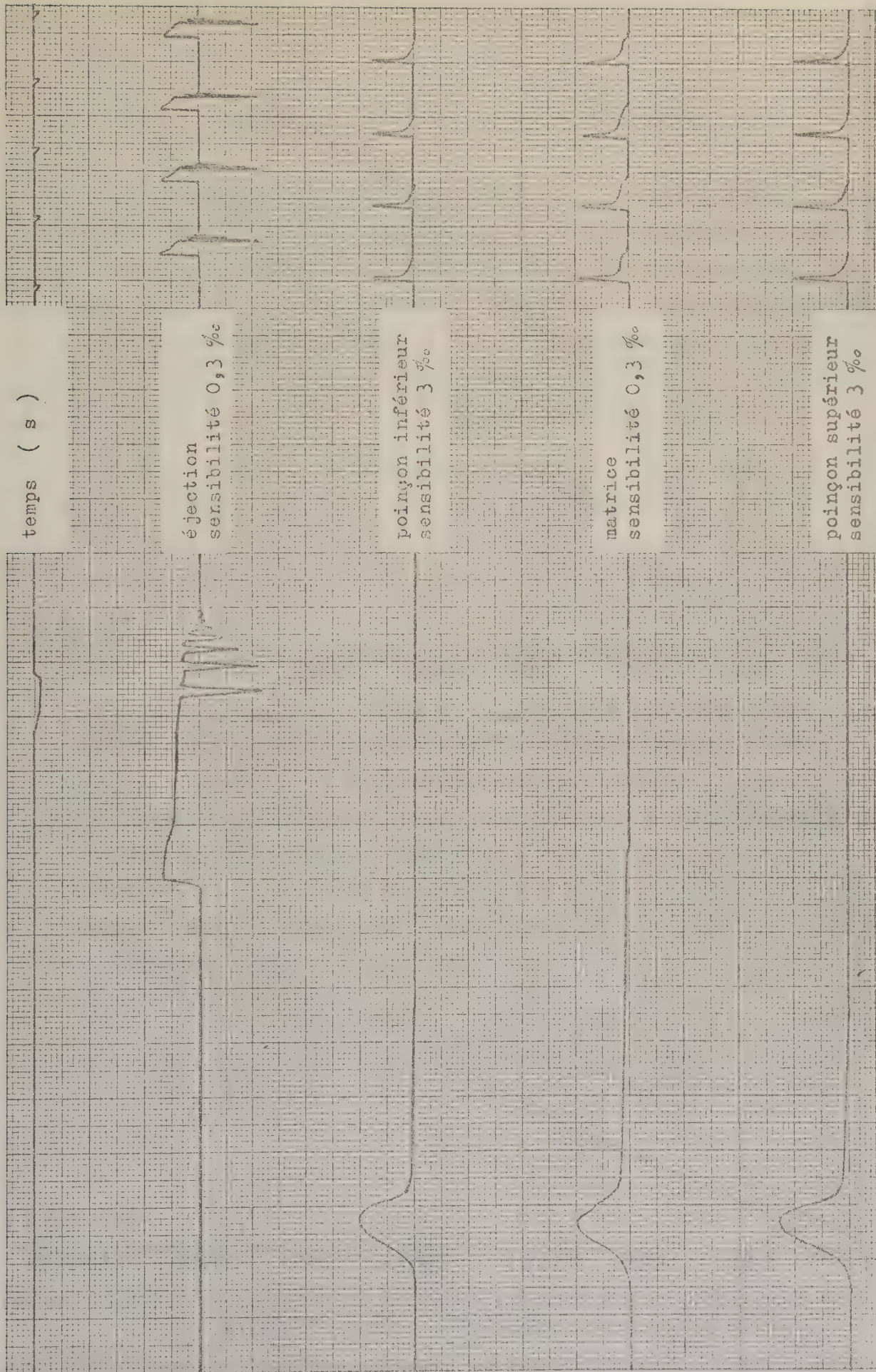
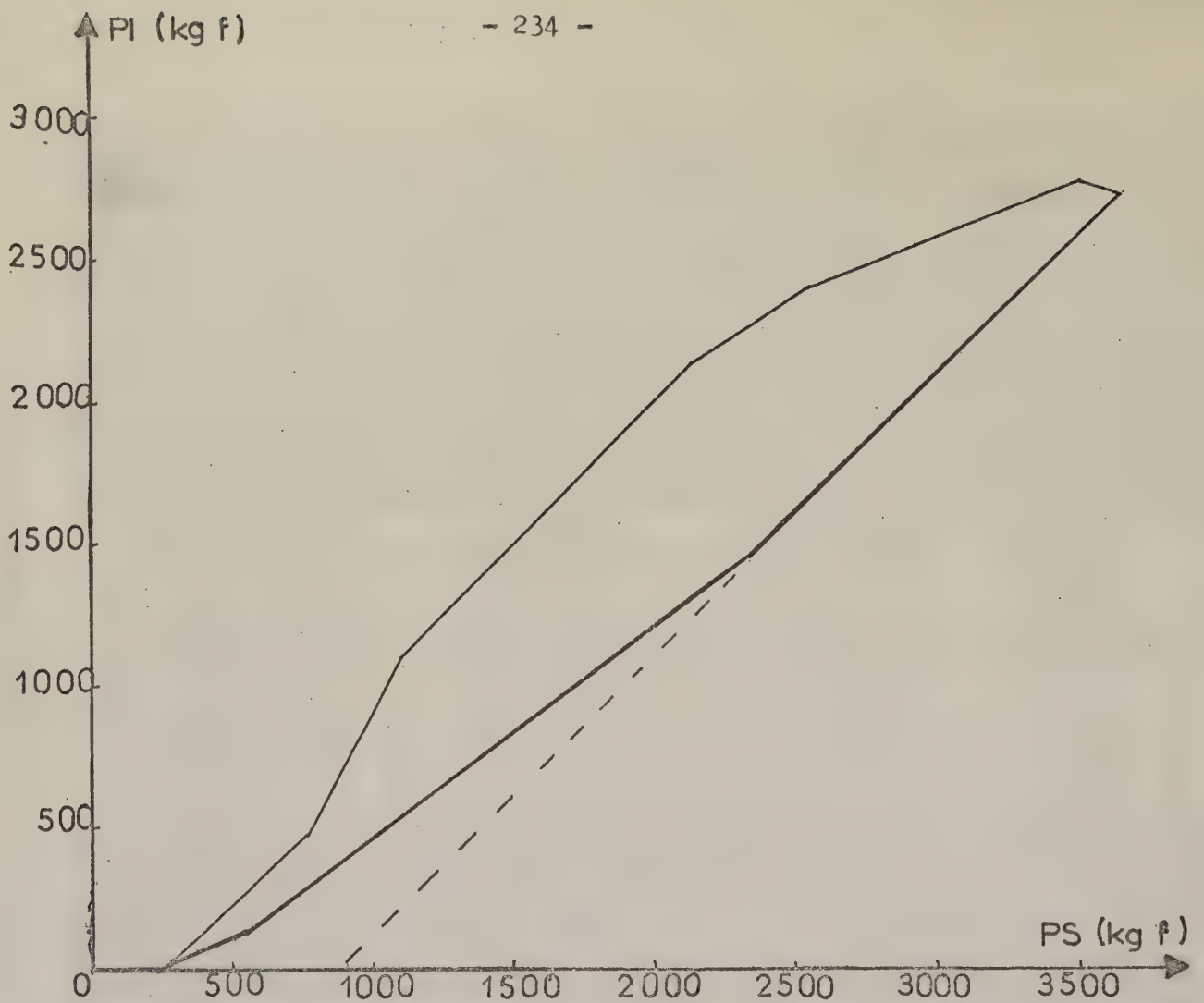
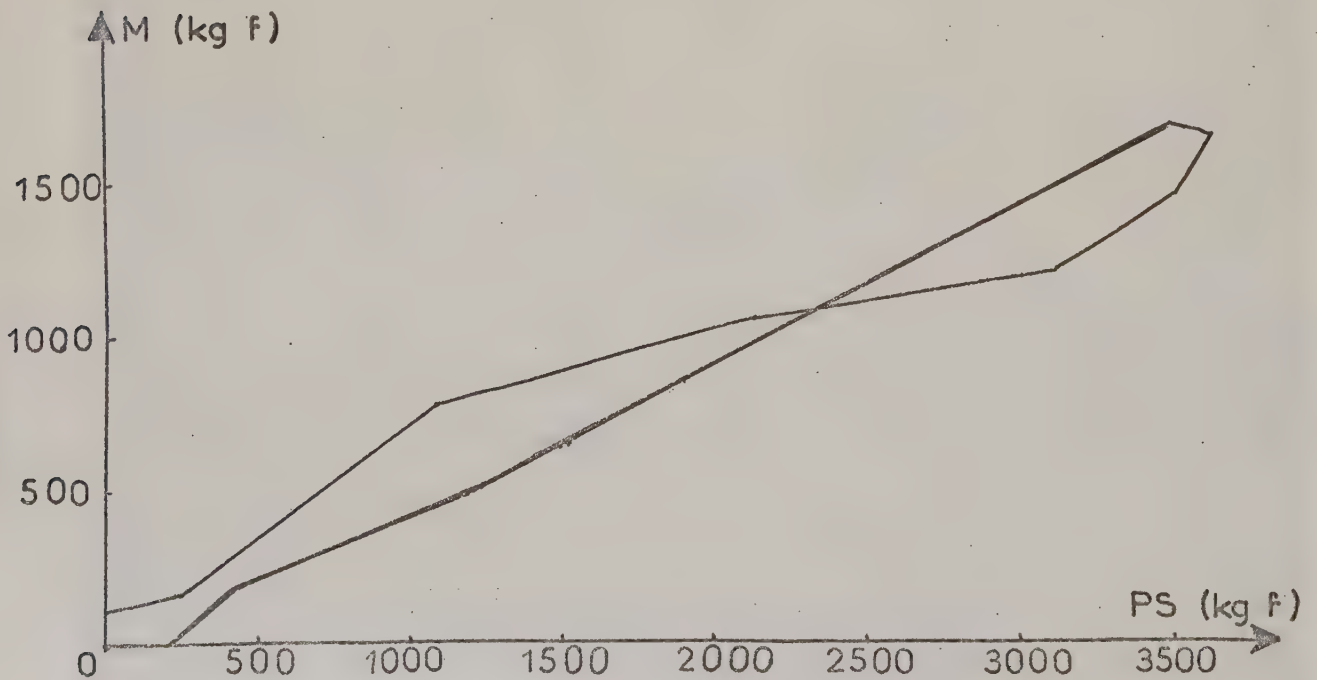


Figure 52.- Enregistrement de la compression du mélange sulfanilamide-
amidon (4 : 1).



a.- Variation des forces au niveau du poinçon inférieur en fonction de celles du poinçon supérieur. (Cycle PI/PS).



b.- Variation des forces au niveau de la matrice en fonction de celles du poinçon supérieur. (Cycle M/PS).

Figure 53.- Transformation de l'enregistrement de la compression du mélange sulfanilamide-amidon (4 : 1) en cycles PI/PS et M/PS.

Le cycle PI/PS (figure 53 a) présente sensiblement les mêmes caractéristiques que celui des deux composants du mélange, cependant il se rapproche plus de celui du sulfanilamide que de celui de l'amidon. En effet la pression au niveau du poinçon inférieur se maintient moins en fin de compression que dans le cas de l'amidon, de plus le seuil d'écoulement compris entre 850 et 900 kg est proche de celui du sulfanilamide pur.

Comme le laissaient prévoir les résultats précédents, le cycle M/PS (figure 53 b) est le plus intéressant. Il est une sorte de synthèse des cycles des deux constituants. Il s'éloigne très nettement du cycle de type élastique présenté par l'amidon et il se rapproche de ceux des produits qui selon DJIANE (49) et ALTGLAS (50) donnent facilement des comprimés cohérents.

La pression au niveau de la matrice chute rapidement dès que les forces cessent de croître au niveau du poinçon supérieur, ensuite s'exerce une force relativement constante sur la matrice, alors que la pression diminue toujours sur le poinçon supérieur (tandis que les forces diminuent de 2000 kg au niveau du poinçon supérieur, elles ne s'abaissent que de 400 kg sur la matrice). Au cours de ce " plateau " la courbe de descente en pression croise celle de montée. Enfin les forces diminuent plus rapidement sur la matrice jusqu'à l'établissement d'une pression résiduelle de 120 kg. Le " plateau " et la seconde chute de pression sur la matrice sont moins nets cependant que dans le cas des produits étudiés par DJIANE et ALTGLAS.

2.1.4.- COMPARAISON AVEC UN GRAIN PRESSE DE SULFANILAMIDE.-

Le grain choisi est un grain pressé de granulométrie comprise entre 400 et 630 μ et d'humidité résiduelle 2 %. L'étude détaillée des grains devant faire l'objet des paragraphes suivants, peu de détails seront donnés dans ce chapitre.

Les forces maximales exercées au cours de la compression dont l'enregistrement est reproduit sur la figure 54 sont de 3970 kg pour le poinçon supérieur, 3340 kg pour le poinçon inférieur et 900 kg pour la matrice. Les comprimés obtenus ont un bon aspect et leur dureté est de 7,5 kg.

L'enregistrement ne présente pas de caractéristiques particulières par rapport aux enregistrements précédents. Le palier sur la matrice est assez semblable à celui observé au cours de la compression du sulfanilamide pur. La force résiduelle est de 120 kg et la force d'éjection de 90 kg.

Le point le plus remarquable est la faible valeur de la force enregistrée au niveau de la matrice : 900 kg contre 1690 kg dans le cas du mélange non granulé (correspondant aux mêmes proportions en sulfanilamide et amidon de pomme de terre).

Le cycle PI/PS (figure 55 a) voisin des courbes correspondantes du sulfanilamide pur ou du mélange sulfanilamide-amidon se caractérise cependant par un seuil d'écoulement très faible : 600 kg. Notons qu'ici, comme dans les essais précédents, la zone de fluage, de pente égale à 1, n'apparaît qu'au delà d'une force relativement élevée au niveau du poinçon supérieur : 2000 à 2500 kg.

Le cycle M/PS (figure 55 b) très aplati, se distingue par la disparition presque totale de la chute de pression rapide sur la matrice lors de la remontée du poinçon supérieur. En revanche un plateau de forces relativement élevées se maintient longtemps pendant la descente en pression.

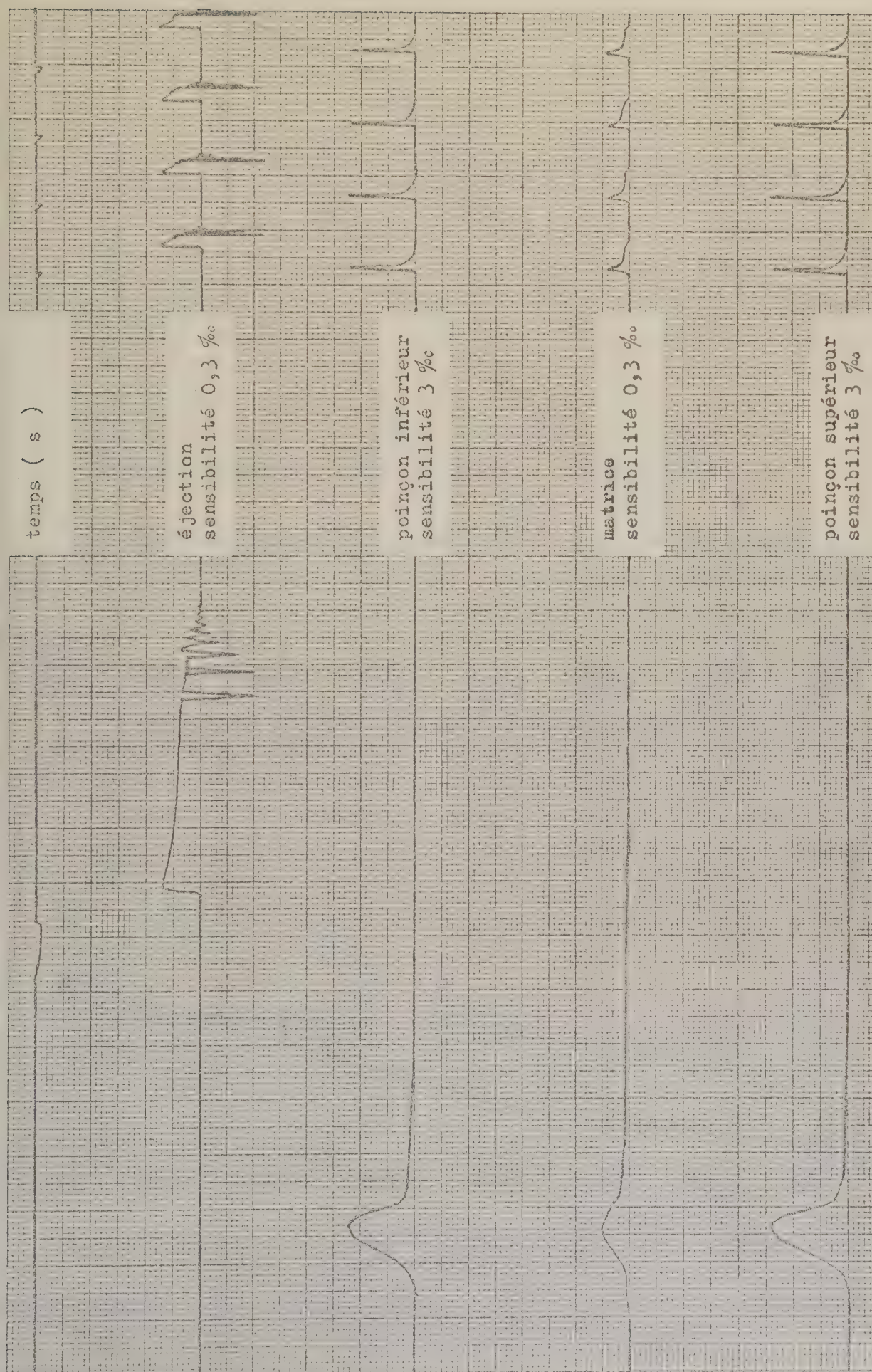
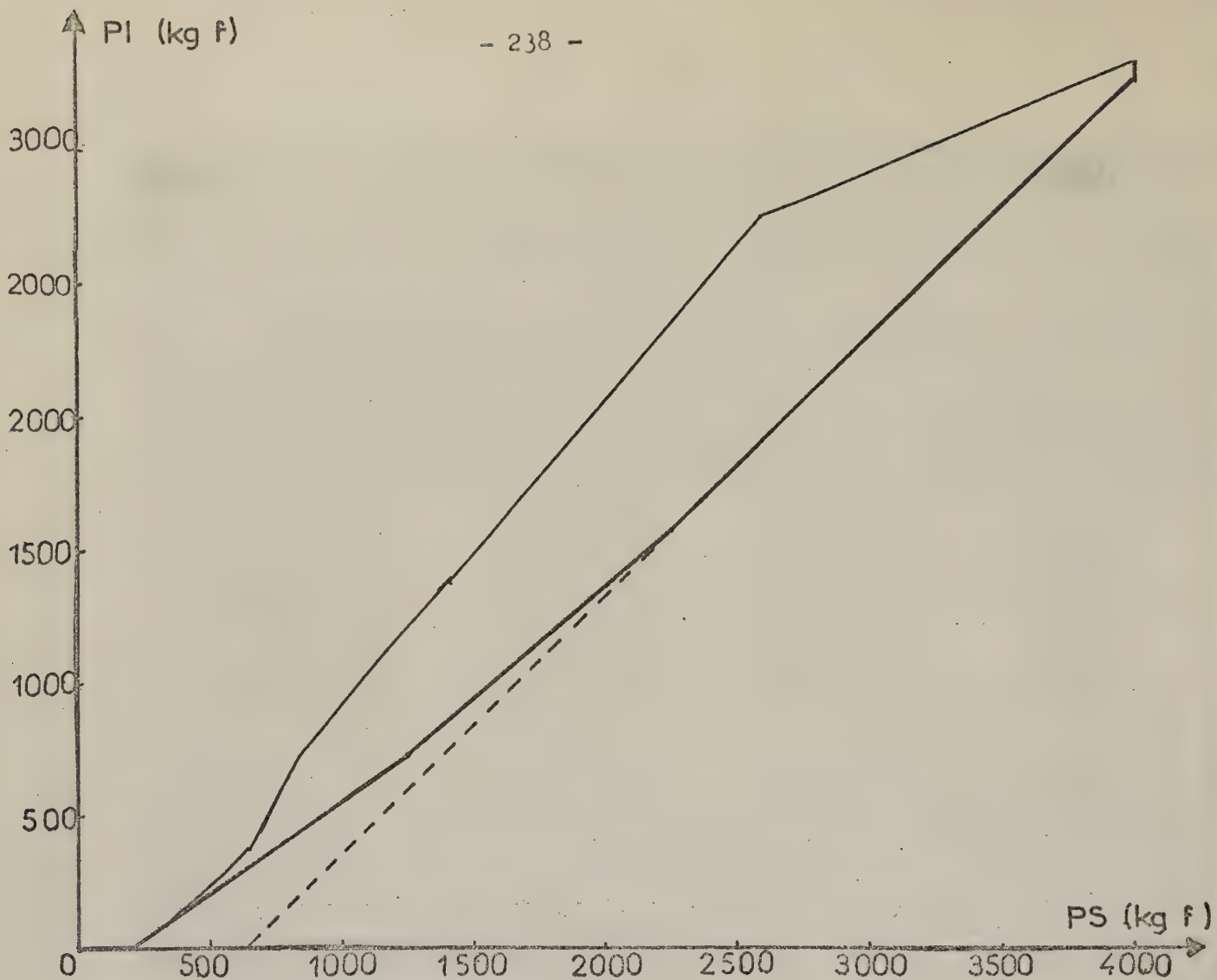
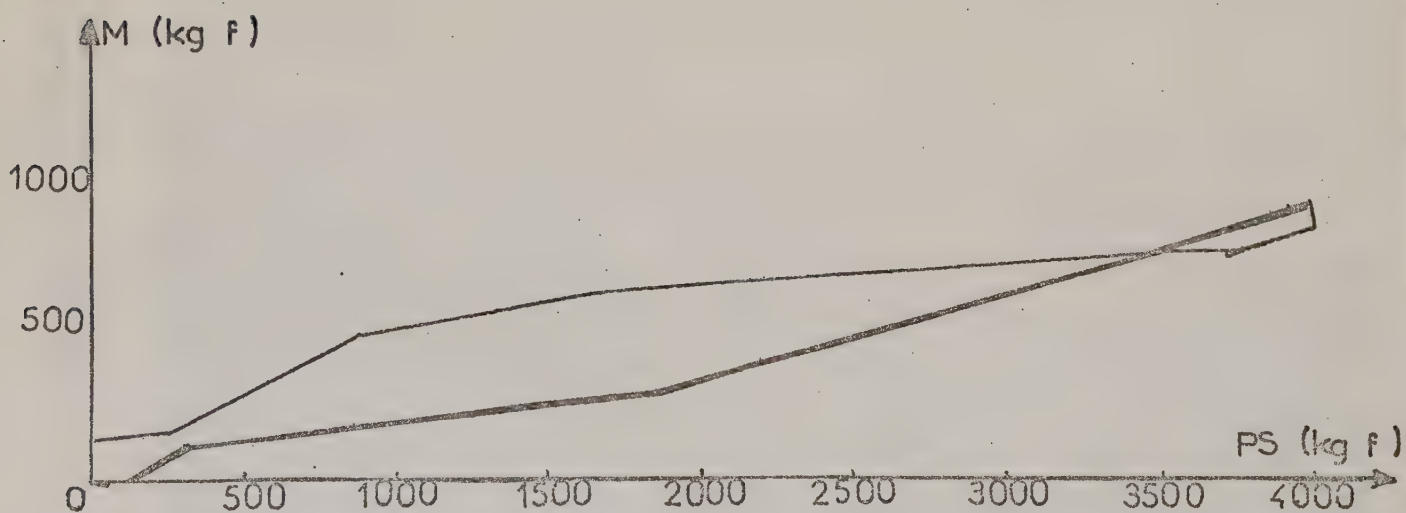


Figure 54.- Enregistrement de la compression d'un grain pressé de sulfanilamide à 2 % d'humidité.



a.- Variation des forces au niveau du poinçon inférieur en fonction de celles du poinçon supérieur. (Cycle PI/PS).



b.- Variation des forces au niveau de la matrice en fonction de celles du poinçon inférieur. (Cycle M/PS).

Figure 55.- Transformation de l'enregistrement de la compression d'un grain pressé de sulfanilamide en cycles PI/PS et M/PS.

2.2.- ESSAIS REALISES SUR LES GRAINS SIMPLES DE SULFANILAMIDE.-

Les expériences décrites dans ce chapitre ont été faites pour apprécier, pendant le cycle de compression, l'influence sur la transmission des forces d'un certain nombre de facteurs dont l'incidence sur les caractères des comprimés a été étudiée dans la première partie de ce travail. Ces facteurs sont l'appareillage utilisé pour la fabrication du grain, la granulométrie, l'humidité résiduelle du grain et la concentration en liant du liquide de mouillage.

Le mode opératoire utilisé est le même que celui employé pour les matières premières avec toutefois une différence importante. Alors que dans toutes les expériences précédentes les compressions ont été réalisées à volume de chambre de compression constant, il a été nécessaire, dans le cas des grains simples de sulfanilamide, d'opérer au contraire à poids de comprimé constant. Cette modification a été apportée à la suite de quelques essais préliminaires au cours desquels l'influence des facteurs à analyser a été rapidement examinée. Les différences de volume apparent entre les grains étudiés entraînent une variation appréciable de la quantité de substance comprimée et cette variation influe notablement sur la transmission des forces entre les deux poinçons.

2.2.1.- INFLUENCE DE LA NATURE DU GRAIN.-

Les essais ont été faits d'une part avec un grain pressé (granulateur rotatif), d'autre part avec un grain secoué (granulateur oscillant). Tous deux avaient une granulométrie comprise entre 400 et 630 μ , une humidité résiduelle égale à 2,7 % et dans les deux cas des comprimés de 500 mg ont été préparés à différentes duretés (1).

Des enregistrements de force ont été faits pour toutes les expériences et dans tous les cas les cycles de compression (PI/PS et M/PS) ont été tracés.

Des résultats obtenus il importe surtout de tirer les conclusions suivantes :

- La force nécessaire pour l'obtention de comprimés ayant une dureté donnée n'est pas la même suivant le type de grain. Les résultats correspondants sont inscrits dans le tableau XLV et l'examen de ce dernier montre nettement que la force à mettre en jeu pour obtenir une dureté déterminée est moindre dans le cas du grain secoué. Alors qu'une force de 1210 kg est nécessaire pour avoir une dureté de 6,5 kg avec le grain pressé il suffit par exemple de 1070 kg pour obtenir une dureté de 7,25 kg avec le grain secoué.

Nota (1) Afin de faciliter les comparaisons j'ai tenté de préparer des comprimés de mêmes duretés que celles des comprimés étudiés dans le premier chapitre et fabriqués avec une machine KORSCH. Cette condition toutefois n'a pu être réalisée avec le grain pressé. Dans le cas de ce grain il est impossible en effet de préparer avec la machine FROGERAIS AO des comprimés de dureté supérieure à 9 ou 10 kg, ceci même en augmentant considérablement la force de compression. Ce phénomène, lié aux caractéristiques des deux machines peut s'expliquer par une plus ou moins grande aptitude du cadre à se déformer.

grain pressé		grain secoué	
D = 1,9 kg	PS : 400 kg f PI : 250 kg f M : 0 kg f E : 65 kg f	D = 1,5 kg	PS : 300 kg f PI : 150 kg f M : 0 kg f E : 50 kg f
D = 4,4 kg	PS : 800 kg f PI : 600 kg f M : 20 kg f E : 70 kg f	D = 4,25 kg	PS : 680 kg f PI : 440 kg f M : 0 kg f E : 60 kg f
D = 6,5 kg	PS : 1210 kg f PI : 930 kg f M : 40 kg f E : 75 kg f	D = 7,25 kg	PS : 1070 kg f PI : 720 kg f M : 60 kg f E : 65 kg f
D = 9,25 kg	PS : 1840 kg f PI : 1425 kg f M : 80 kg f E : 80 kg f	D = 10,25 kg	PS : 1390 kg f PI : 1010 kg f M : 100 kg f E : 70 kg f
D = 8 kg	PS : 4860 kg f PI : 4160 kg f M : 270 kg f E : 85 kg f	D = 12,9 kg	PS : 2035 kg f PI : 1440 kg f M : 160 kg f E : 80 kg f

Tableau XLV..- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté des comprimés, en fonction du mode de fabrication des grains.

- Avec une machine donnée (FROGERAIS A 0) le grain secoué permet d'obtenir des duretés élevées qu'il est impossible d'avoir avec le grain pressé . Ce résultat est nettement mis en évidence par la figure 56 qui représente pour les deux types de grain la dureté des comprimés en fonction de la force exercée. Dans le cas du grain pressé la dureté (jusqu'à 2000 kg environ) est une fonction sensiblement linéaire de la force exercée. Au delà de ce seuil la dureté croît plus lentement avec la pression puis atteint un maximum et finalement décroît lorsque la pression augmente. Dans le cas du grain secoué la pente initiale de la courbe est plus élevée et il est ainsi possible de préparer des comprimés de dureté plus grande.

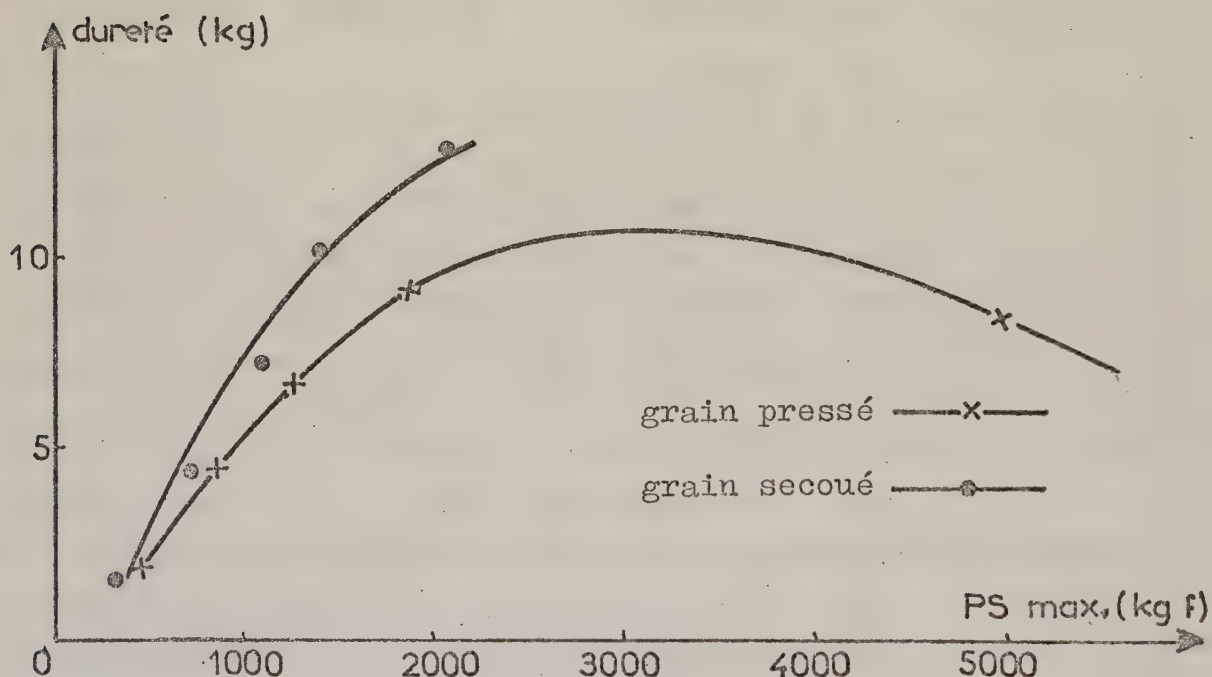


Figure 56.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction du mode de fabrication du grain.

- Le rapport PI/PS pour les deux grains augmente très faiblement avec la pression exercée. Toutefois quelle que soit cette dernière il reste plus élevé dans le cas du grain pressé.
- La force transmise à la matrice est très faible dans tous les cas. Cette conclusion rejoint la remarque déjà faite page 236 , lors de l'expérience réalisée à volume constant. Le rapport M/PS toujours très faible est cependant toujours un peu plus grand dans le cas du grain secoué.
- La force d'éjection augmente avec la pression exercée et sa valeur est sensiblement identique pour les deux grains.
- L'allure des cycles PI/PS ne semble affectée par la force de compression ni dans le cas des grains pressés (figure 57) ni dans le cas des grains secoués (figure 58).
- Les différents cycles présentent peu de particularités. Il convient simplement de noter que la valeur du seuil d'écoulement paraît varier avec la force exercée. Cette constatation justifie le fait que toutes les expériences réalisées dans le cas des matières premières aient été faites en utilisant des pressions voisines pour les différents produits.

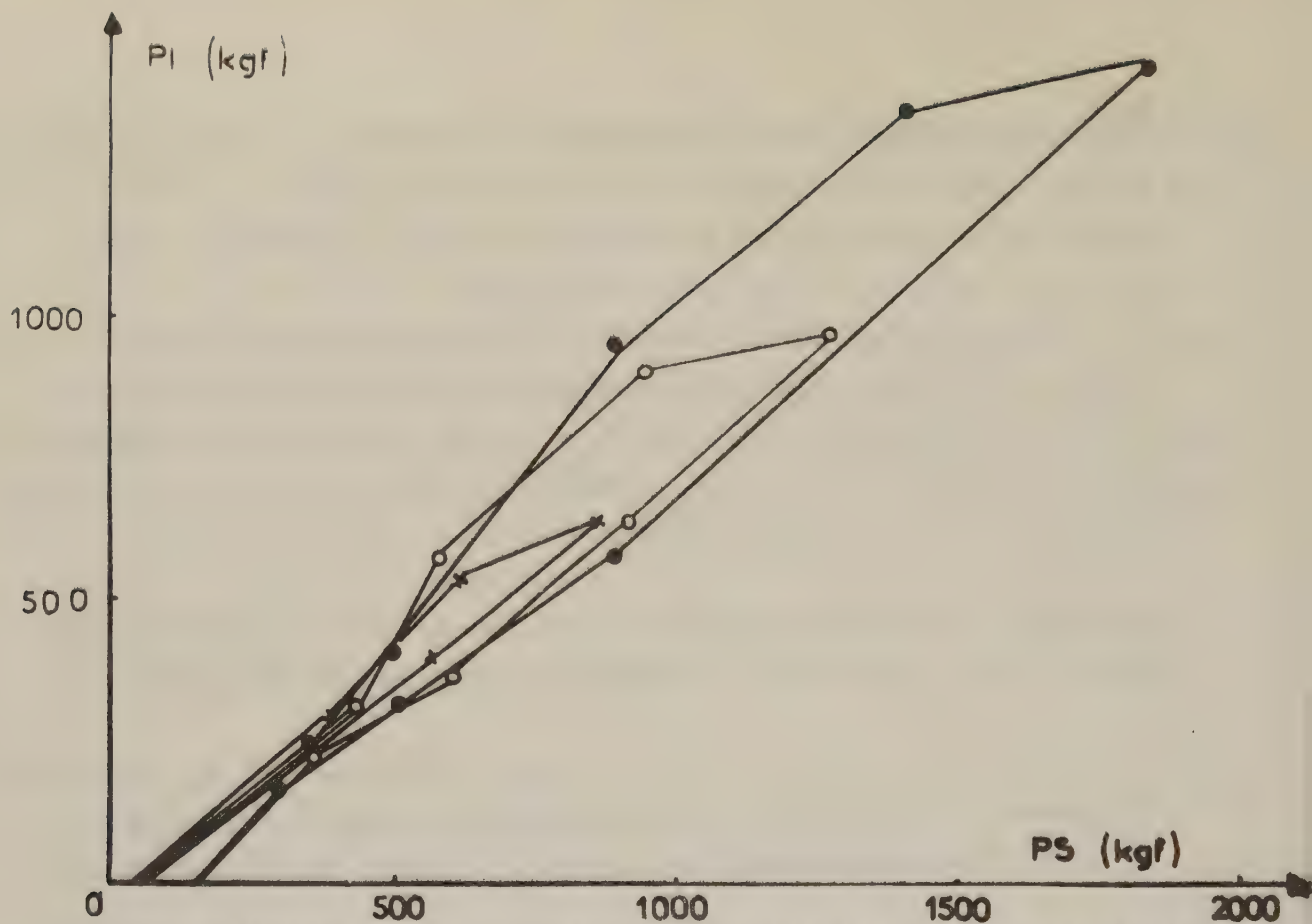


Figure 57.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur les cycles PI/PS obtenus à partir d'un grain pressé.

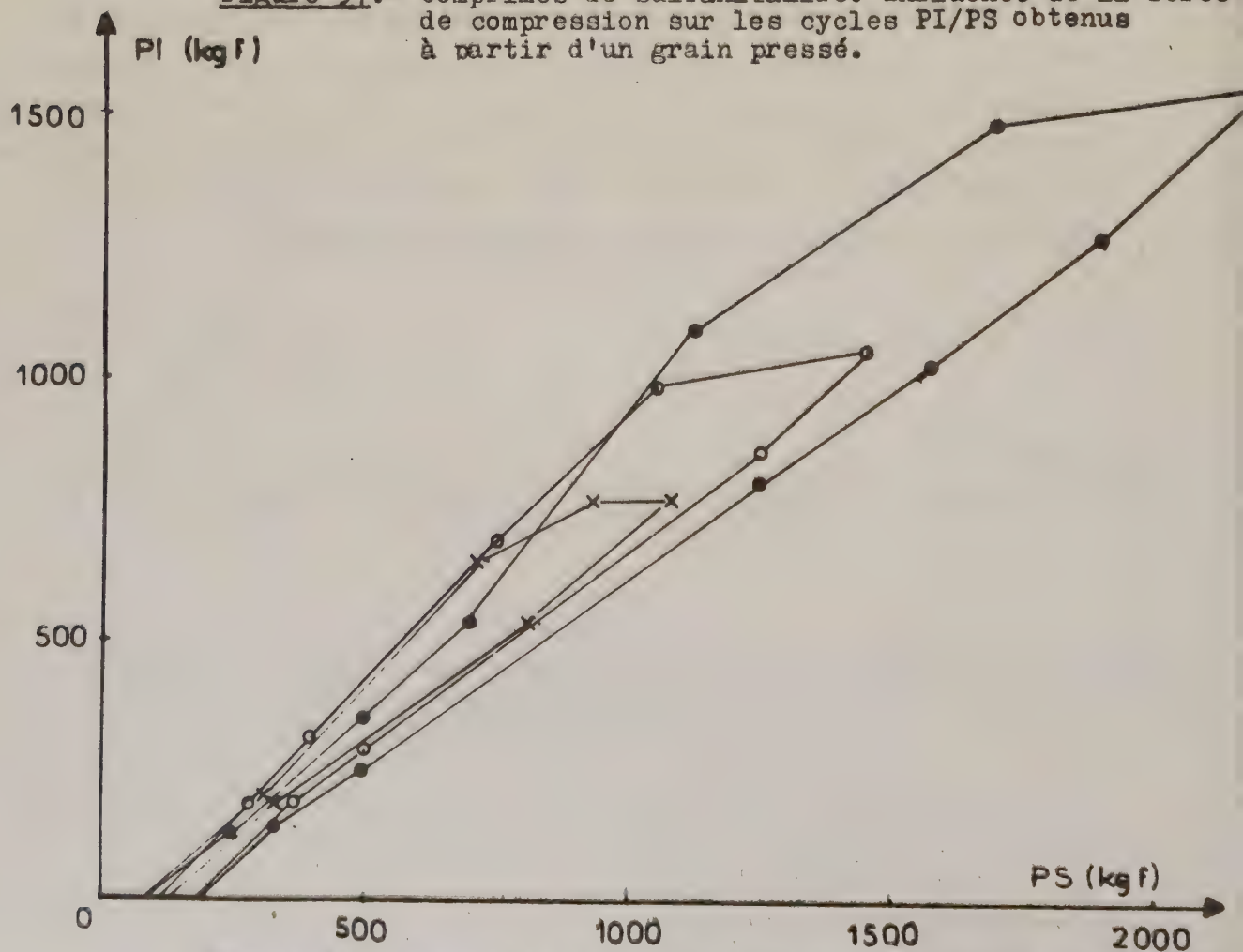


Figure 58.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur les cycles PI/PS obtenus à partir d'un grain secoué.

.2.2.- INFLUENCE DE LA GRANULOMETRIE.-

L'influence de la granulométrie n'a été envisagée que pour les grains pressés d'humidité 2,7 % correspondants aux granulométries suivantes : inférieure à 315 μ , de 315 à 400 μ , de 400 à 630 μ , et de 630 à 800 μ .

Chaque grain a été comprimé de manière à obtenir des comprimés de dureté voisine de 4 à 5 kg, de 7 kg et de 9 kg. Les résultats obtenus permettent de tirer les conclusions suivantes :

- Les forces nécessaires (tableau XLVI) pour obtenir une dureté déterminée semblent indépendantes de la granulométrie. Aussi il faut 1900 kg avec la granulométrie < 315 μ pour avoir une dureté de 9,25 kg et il faut 1840 kg avec la granulométrie 400 - 630 μ .
- La relation qui existe entre la force maximale exercée et la dureté des comprimés obtenus est la même quelle que soit la granulométrie. Ce résultat est nettement mis en évidence par la figure 59. La seule particularité concerne la granulométrie 315 - 400 μ . Avec cette dernière il n'a jamais été possible d'obtenir des comprimés de dureté supérieure à 7,6kg.
- La force transmise à la matrice, toujours très faible, est cependant plus élevée dans le cas de la granulométrie la plus faible.
- La force nécessaire à l'éjection est pratiquement indépendante de la granulométrie.

$< 315 \mu$	315 à 400 μ	400 à 630 μ	630 à 800 μ
D=5,3 kg PS: 1100 kg f PI: 890 kg f M : 290 kg f E : 70 kg f	D= 3,75 kg PS: 670 kg f PI: 500 kg f M : 0 kg f E : 65 kg f	D= 4,4 kg PS: 800 kg f PI: 600 kg f M : 20 kg f E : 70 kg f	D= 4,9 kg PS: 860 kg f PI: 590 kg f M : 0 kg f E : 65 kg f
D=7,12 kg PS: 1430 kg f PI: 1095 kg f M : 440 kg f E : 70 kg f	D=7,12 kg PS: 1460 kg f PI: 1080 kg f M : 100 kg f E : 75 kg f	D=6,5 kg PS: 1210 kg f PI: 930 kg f M : 40 kg f E : 75 kg f	D=6,25 kg PS: 1060 kg f PI: 760 kg f M : 20 kg f E : 70 kg f
D=9,25 kg PS: 1900 kg f PI: 1505 kg f M : 590 kg f E : 75 kg f	D=7,6 kg PS: 2440 kg f PI: 1840 kg f M : 200 kg f E : 80 kg f	D=9,25 kg PS: 1840 kg f PI: 1425 kg f M : 80 kg f E : 80 kg f	D=8,9 kg PS: 1610 kg f PI: 1185 kg f M : 100 kg f E : 75 kg f

Tableau XLVI.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction de la granulométrie.

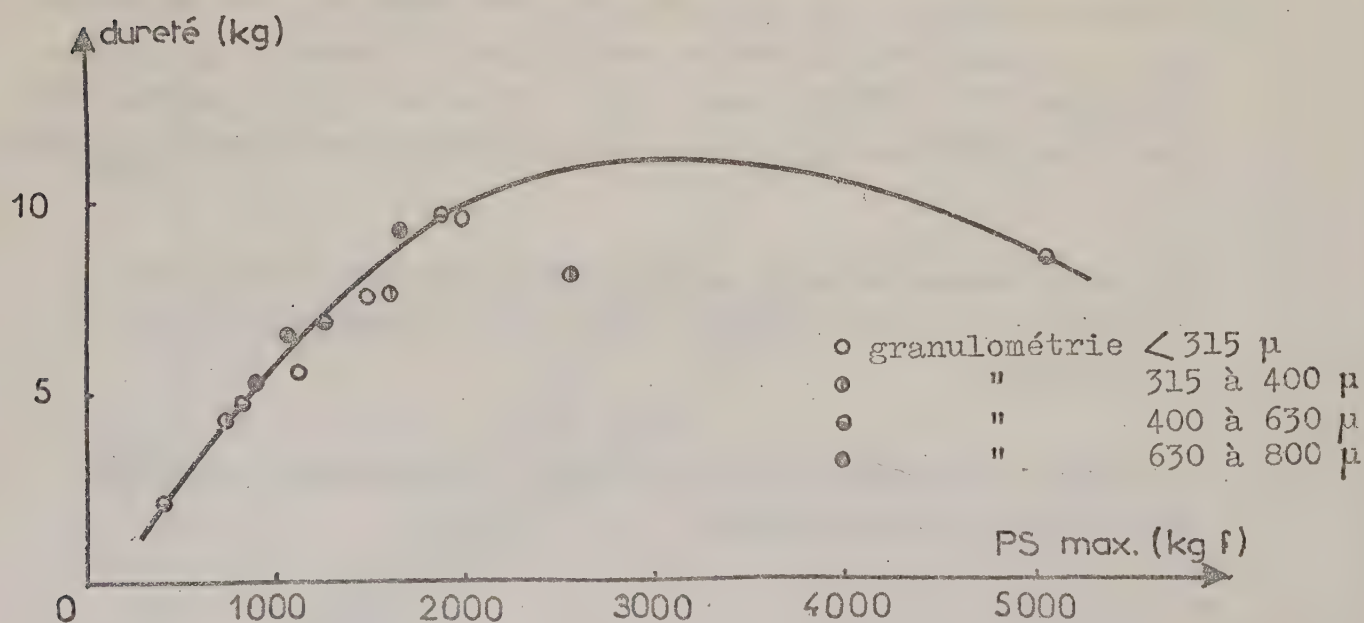


Figure 59.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction de la granulométrie.

- Les cycles PI/PS ne sont que légèrement différents suivant les granulométries. Il semble toutefois que la période de tassement soit plus longue dans le cas des granulométries plus élevées. Ce phénomène tout à fait en rapport avec l'influence de la granulométrie sur l'écoulement d'un grain (voir page 120) est mis en évidence par la figure 60 dans laquelle ne sont représentés que deux cycles : celui correspondant à la granulométrie inférieure à 315μ et celui de la granulométrie 630 à 800μ . Les cycles correspondant aux granulométries intermédiaires s'inscrivent entre ceux des granulométries extrêmes et n'ont pas été représentés pour la clarté du graphisme. La pente des courbes tendant à devenir plus faible, il semble en outre que la transmission des forces ait tendance à diminuer avec l'augmentation de la granulométrie.

- L'influence de la granulométrie apparaît plus nettement dans le cas des cycles M/PS représentés par la figure 61. Le segment correspondant à la période de tassement est d'autant plus important et sa pente d'autant plus faible que la granulométrie est plus élevée. Dans ces conditions le seuil d'écoulement augmente nettement avec la granulométrie du grain. En outre la transmission des forces diminue nettement, quand la granulométrie augmente. Avec la granulométrie inférieure à 315μ des expériences ont été faites pour plusieurs forces de compression (diverses duretés de comprimés). La figure 62 montre l'homogénéité des courbes obtenues.

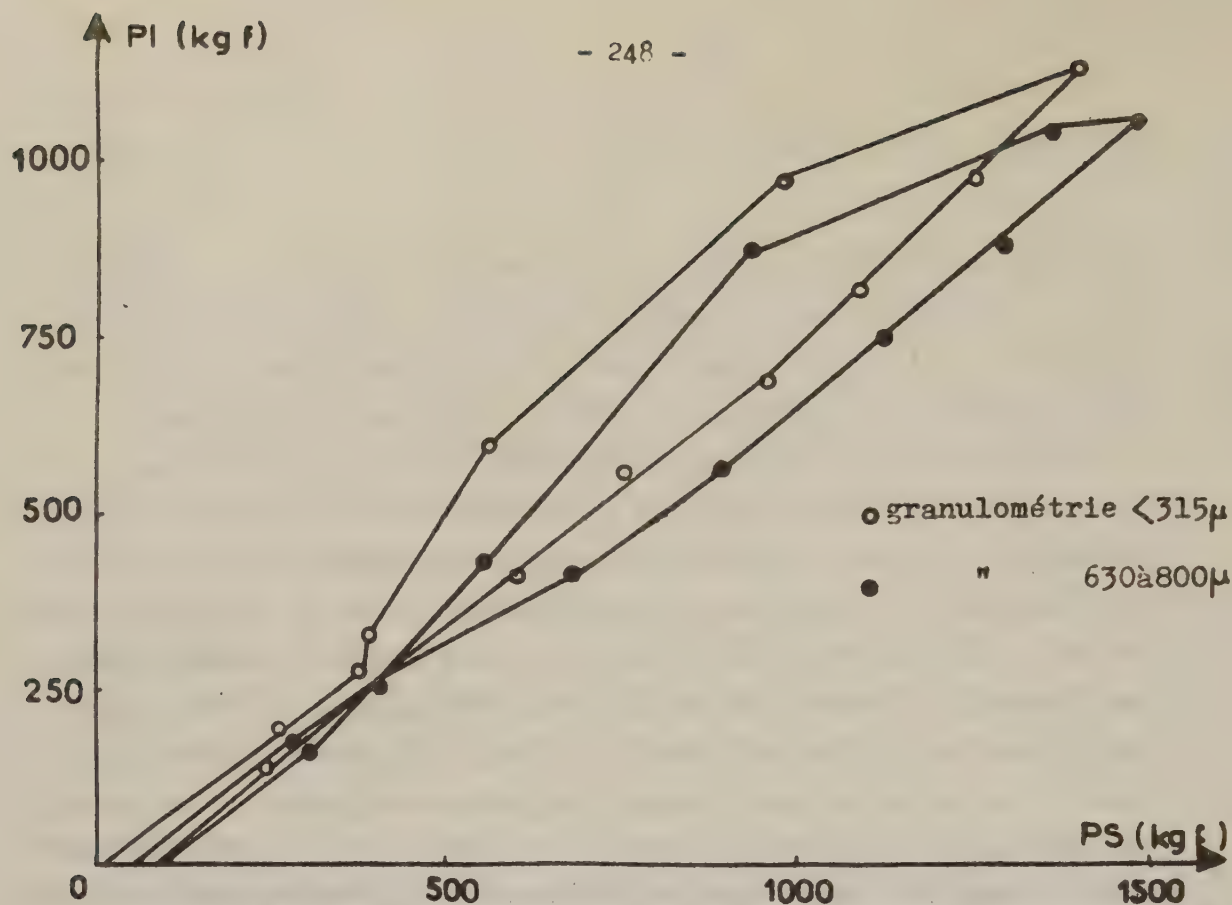


Figure 60.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la granulométrie sur les cycles PI/PS.

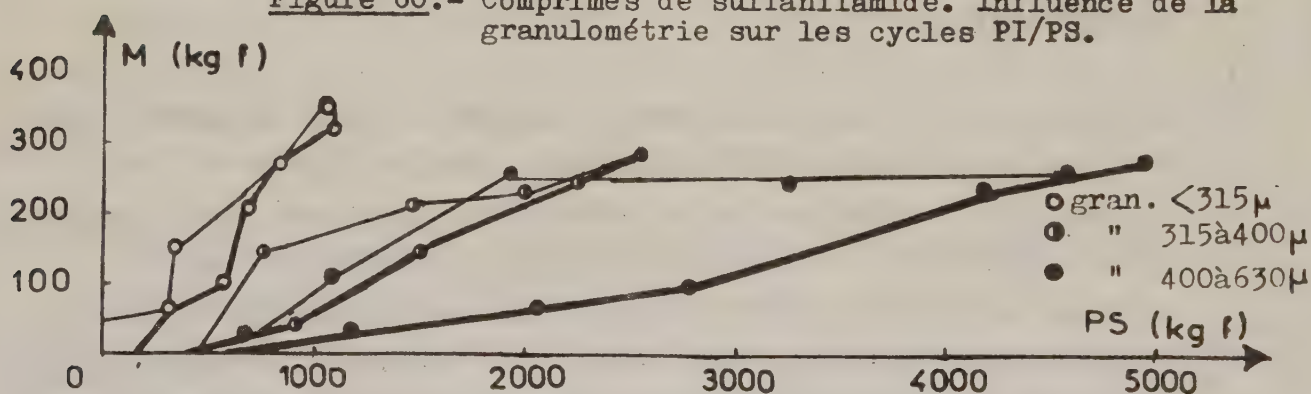


Figure 61.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la granulométrie sur les cycles M/PS.

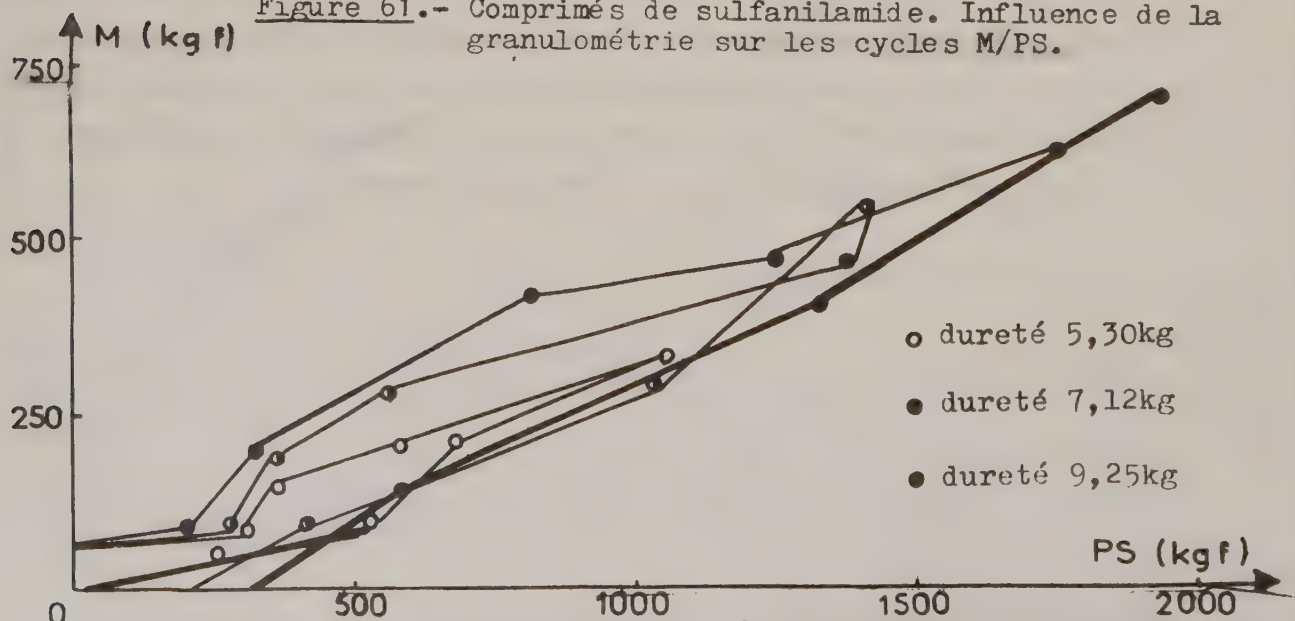


Figure 62.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur les cycles M/PS.

2.2.3.- INFLUENCE DE L'HUMIDITE RESIDUELLE.-

L'étude a été faite sur des grains pressés de granulométrie comprise entre 400 et 630 μ et d'humidité résiduelle : 1 %, 2 % et 3,7 %. Les forces maximales correspondant aux diverses duretés de comprimés fabriqués sont indiquées dans le tableau XLVII.

H = 1%	H = 2%	H = 3,7%
D=4,25 kg PS: 940 kg f PI: 640 kg f M : 20 kg f E : 75 kg f	D=3,25 kg PS: 680 kg f PI: 440 kg f M : 30 kg f E : 60 kg f	D=4,5 kg PS: 720 kg f PI: 460 kg f M : 20 kg f E : 60 kg f
D=6,25 kg PS: 1370 kg f PI: 1015 kg f M : 50 kg f E : 80 kg f	D=7,9 kg PS: 1450 kg f PI: 1060 kg f M : 140 kg f E : 80 kg f	D=8,25 kg PS: 1220 kg f PI: 880 kg f M : 50 kg f E : 65 kg f
D=8 kg PS: 2860 kg f PI: 2200 kg f M : 130 kg f E : 90 kg f		D=13,25 kg PS: 3980 kg f PI: 3130 kg f M : 280 kg f E : 80 kg f

Tableau XLVII.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction de l'humidité résiduelle.

- L'influence de l'humidité du grain sur la dureté des comprimés est nettement mise en évidence par la figure 63. Il est clair que pour une même pression exercée la dureté augmente avec l'humidité. L'allure des courbes dureté-pression est en revanche la même quelle que soit l'humidité du grain. Dans les trois cas la dureté tend vers un maximum.

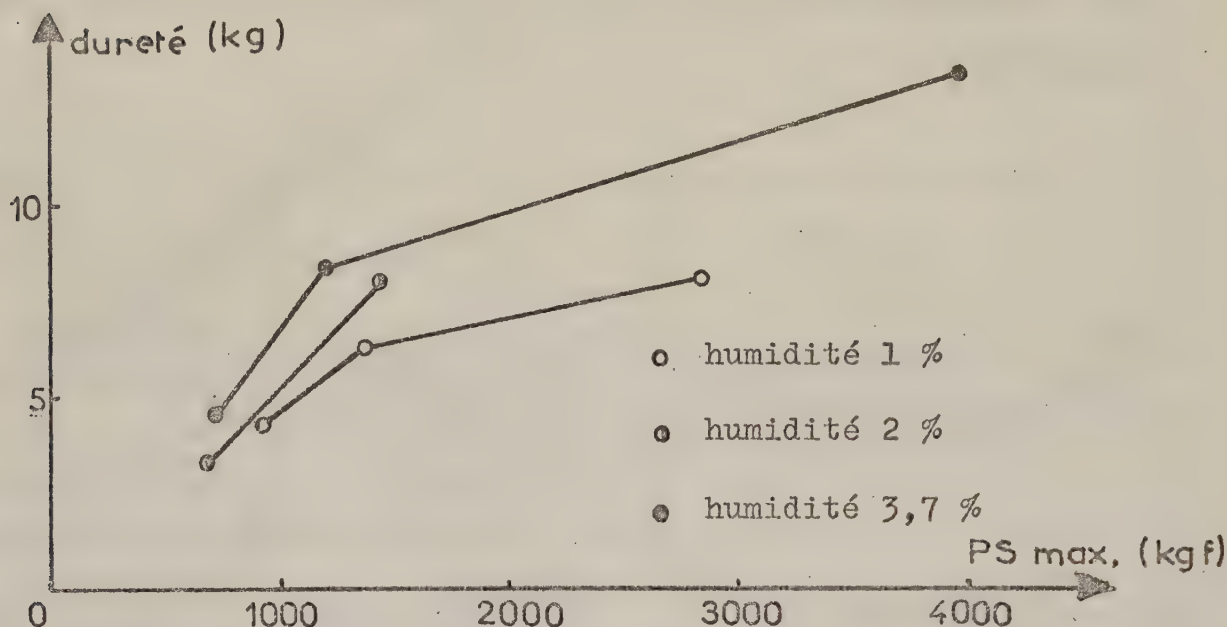


Figure 63.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction de l'humidité résiduelle.

- Les cycles PI/PS ne sont pas sensiblement affectés par l'humidité résiduelle (figure 64). En revanche les cycles M/PS obtenus pour des forces de compression relativement élevées indiquent que la transmission des forces vers la matrice est plus faible pour les produits les plus humides. La légère chute de pression observée sur la matrice dès la remontée du poinçon inférieur, pour ces produits humides, ne semble pas suffisamment importante pour être significative, l'allure générale des deux courbes étant par ailleurs assez semblable (figure 65).

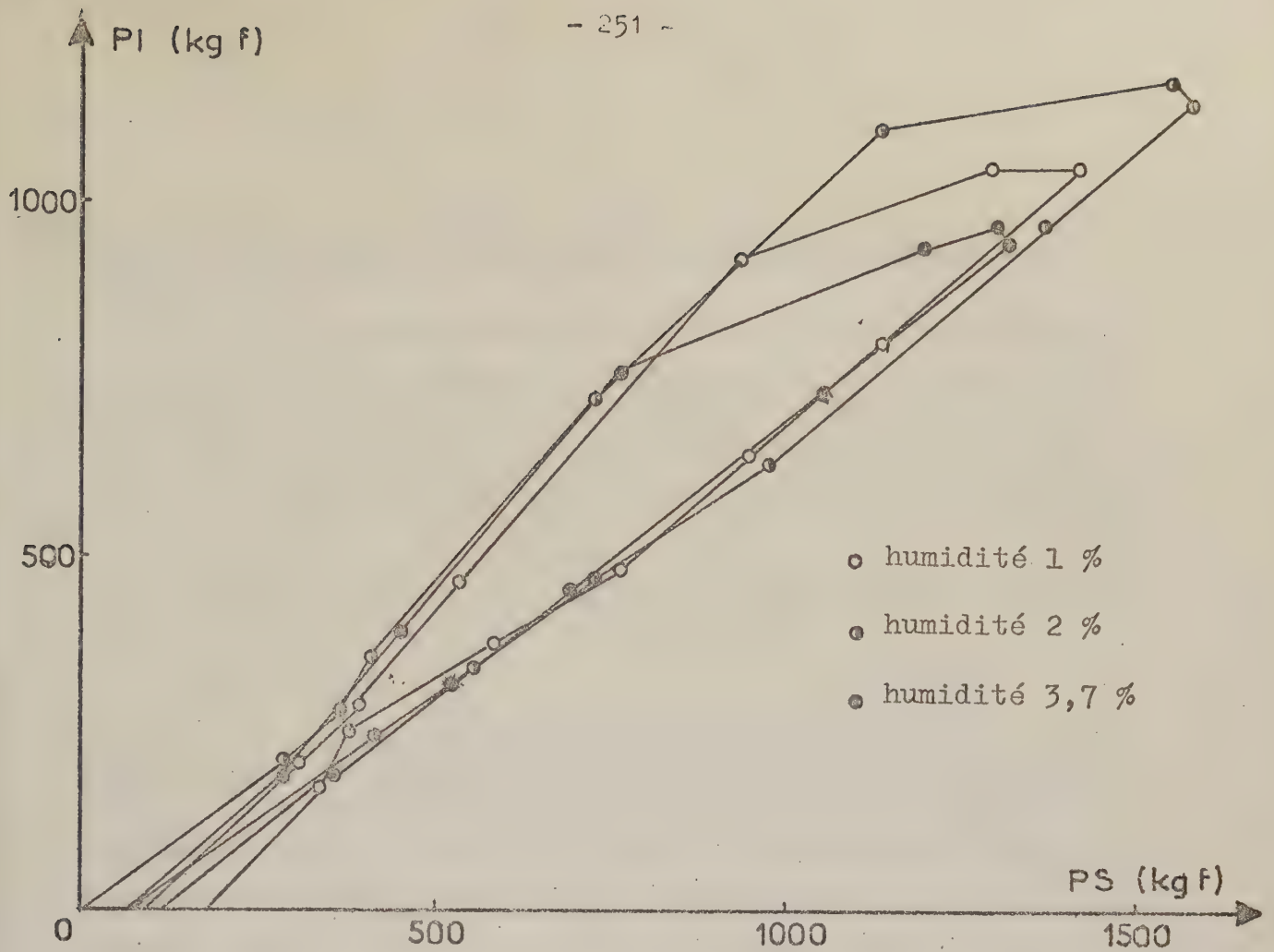


Figure 64.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de l'humidité résiduelle sur les cycles PI/PS.

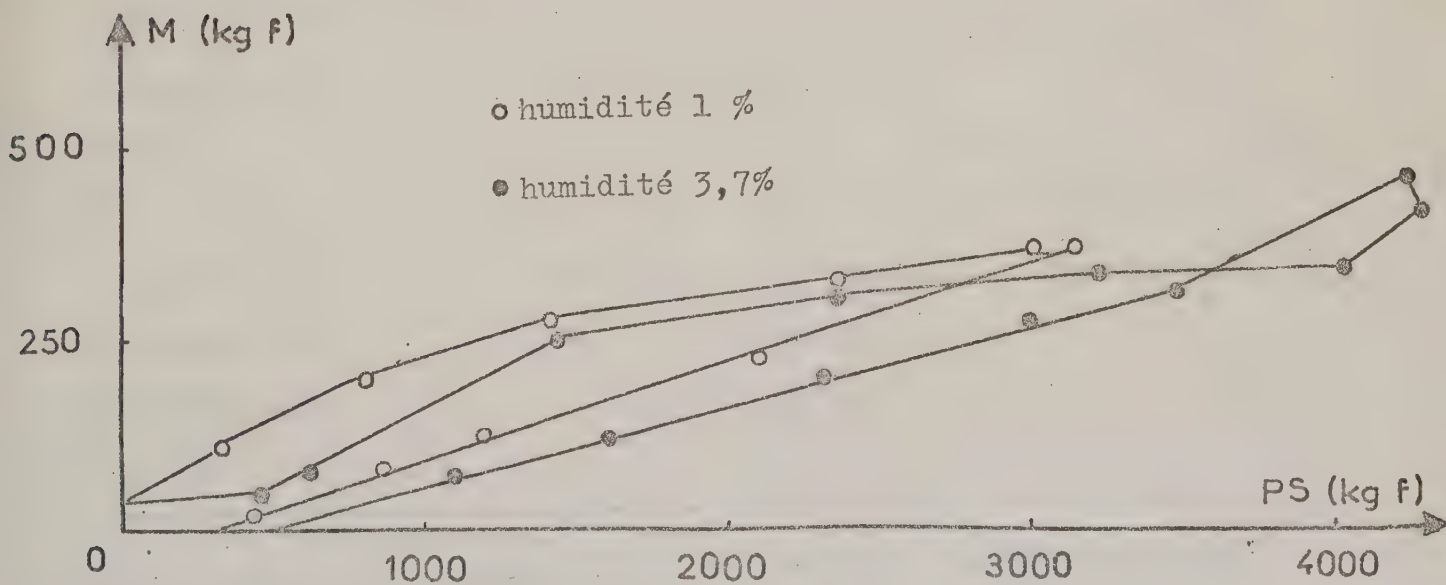


Figure 65.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de l'humidité résiduelle sur les cycles M/PS.

2.2.4.- INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN LIANT DU LIQUIDE DE MOUILLAGE.-

L'expérience a été réalisée avec deux grains pressés de sulfanilamide, de granulométrie comprise entre 400 et 630 μ , d'humidité résiduelle égale à 2,7 % et préparés, l'un à l'aide d'empois d'amidon à 5 %, l'autre avec un empois à 10 %. Les deux grains ont été comprimés à différentes duretés. Les valeurs des forces maximales enregistrées pour chaque série de comprimés sont reproduites dans le tableau XLVIII.

Empois à 5%		Empois à 10%	
D=4,9 kg	PS: 860 kg f PI: 640 kg f M : 20 kg f E : 65 kg f	D = 4,4 kg	PS: 800 kg f PI: 600 kg f M : 20 kg f E : 70 kg f
D=6,4 kg	PS: 1160 kg f PI: 880 kg f M : 60 kg f E : 70 kg f	D = 6,5 kg	PS: 1210 kg f PI: 930 kg f M : 40 kg f E : 75 kg f
D=7,25 kg	PS: 4005 kg f PI: 3435 kg f M : 500 kg f E : 90 kg f	D = 8 kg	PS: 4860 kg f PI: 4160 kg f M : 270 kg f E : 85 kg f

Tableau XLVIII.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction de la concentration du liant.

Parmi les résultats obtenus il convient de souligner les suivants :

- La concentration en liant du liquide de mouillage n'a pas d'influence notable sur la dureté des comprimés obtenus pour des forces de compression sensiblement identiques.
- Les cycles PI/PS (figure 66) sont également peu affectés par la concentration de l'empois utilisé.
- Les cycles M/PS (figure 67) en revanche présentent des différences intéressantes lorsqu'ils sont obtenus avec des forces de compression suffisamment élevées. Il apparaît nettement comme l'indiquait déjà le tableau XLVIII que la transmission des forces vers la matrice est plus importante dans le cas où l'empois utilisé est moins concentré. Ce résultat est à rapprocher de l'expérience décrite précédemment au cours de laquelle ont été comparés le cycle d'un mélange de sulfanilamide et d'amidon et celui d'un grain pressé contenant les mêmes proportions des deux produits. La comparaison avait montré que la transmission des forces est nettement plus faible dans le cas du grain.

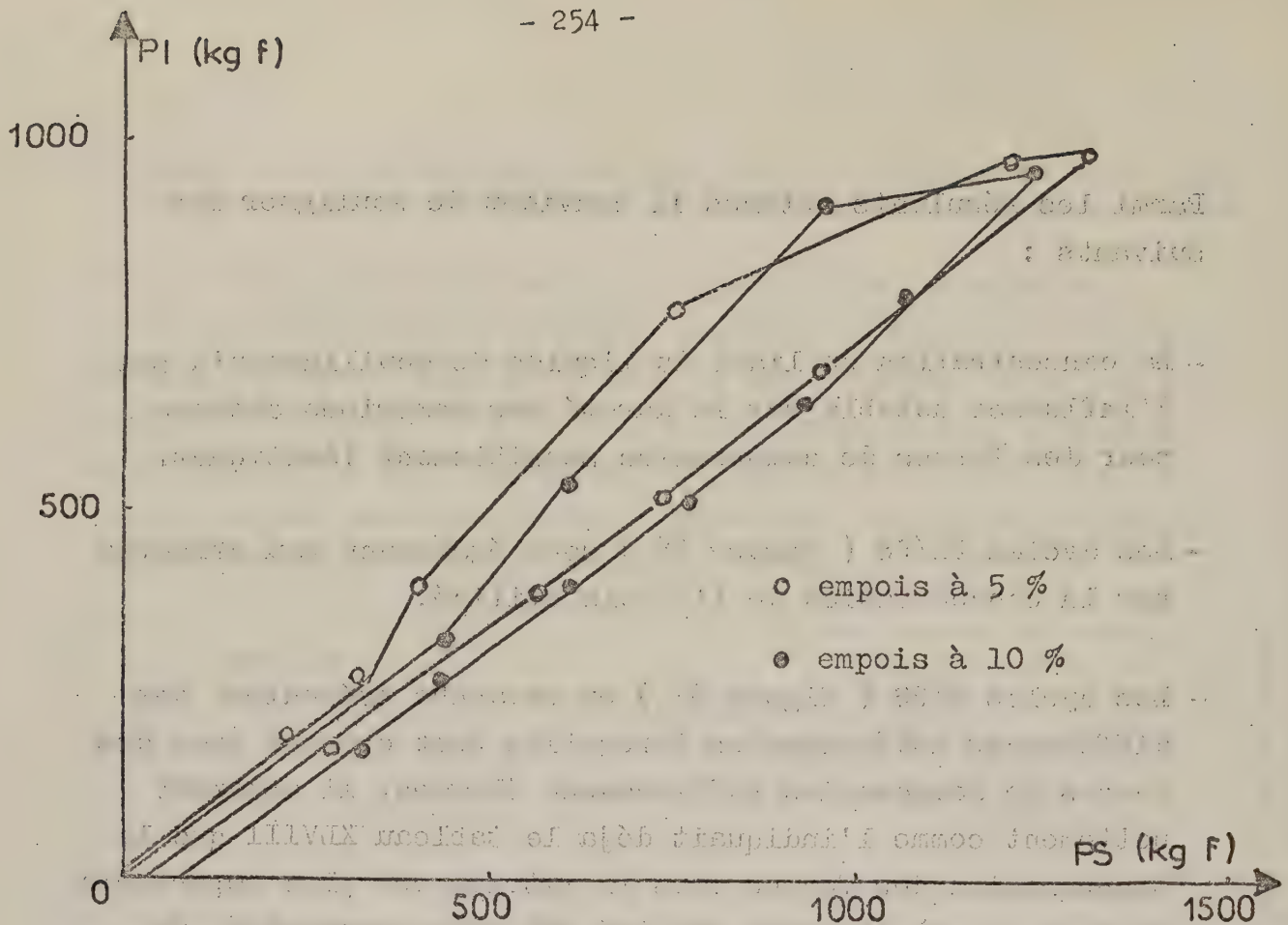


Figure 66.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la concentration en liant du liquide de mouillage sur les cycles PI/PS.

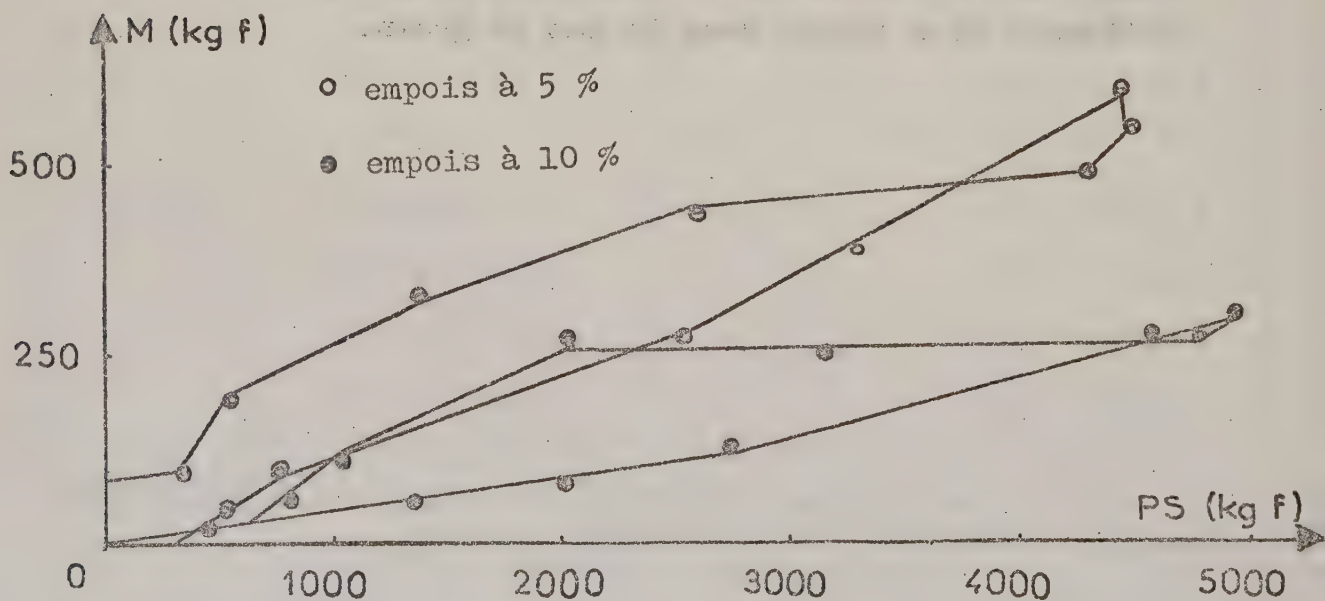


Figure 67.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la concentration en liant du liquide de mouillage sur les cycles M/PS.

2.3.- ESSAIS REALISES SUR LES GRAINS DE SULFANILAMIDE ENROBES

DE SURFACTIFS.-

Les travaux ont été réalisés avec un grain pressé de granulométrie comprise entre 400 et 630 μ et d'humidité résiduelle égale à 2,5 %. Les surfactifs étudiés sont les mêmes que ceux dont l'influence a été examinée sur les caractères des comprimés (voir 2ème partie). Il s'agit d'éthers de polyoxyéthylène-glycols (BRIJS), d'esters de polyoxyéthylène-glycols (MYRJS) et d'esters de sorbitanne (SPANS et TWEENS). Leur addition au grain a été réalisée dans les conditions décrites dans la 2ème partie du travail (addition à la turbine des surfactifs en solution dans l'acétone) à la concentration de 1 %.

Dans ce domaine les essais ont été réalisés à volume de chambre de compression constant et dans tous les cas les résultats seront comparés à ceux fournis par le grain non enrobé utilisé pour les différents essais (même lot de fabrication). Pour ce grain les résultats sont inscrits dans le tableau II.-

Dureté = 8 kg Poids = 592 mg PS : 2900 kg f PI : 2500 kg f M : 1500 kg f	Dureté = 4 kg Poids = 599 mg PS : 850 kg f PI : 700 kg f M : 360 kg f	Dureté = 1,5 kg Poids = 585 mg PS : 425 kg f PI : 300 kg f M : 180 kg f
--	---	---

Tableau II.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté (grain pressé 400 - 630 μ , humidité 2,5 %).

2.3.1.- INFLUENCE DES MYRJS. (esters de polyoxyéthylène-glycols).-

Les résultats sont reproduits dans le tableau I et il importe surtout de souligner les suivants.

-La dureté maximale susceptible d'être obtenue augmente avec la teneur du surfactif en oxyde d'éthylène.

Avec le MYRJ 45 (8 - OE) il n'est pas possible de dépasser 0,7 kg. Avec le MYRJ 49 (20 - OE) la dureté maximale est de 2,5 kg. Avec les MYRJS 51 (30 - OE) et 52 (40 - OE) il est possible d'atteindre 4 et 4,5 kg. Enfin avec les MYRJS 53 (50-OE) et 59 (100-OE) il est possible d'obtenir une dureté de 7 kg.

-La force à exercer pour obtenir des comprimés de dureté donnée dépend de la teneur en oxyde d'éthylène du surfactif et elle est toujours supérieure à celle nécessaire dans le cas du grain non enrobé. Ce résultat est nettement mis en évidence par la figure 68 qui représente les forces à mettre en oeuvre pour obtenir diverses duretés.

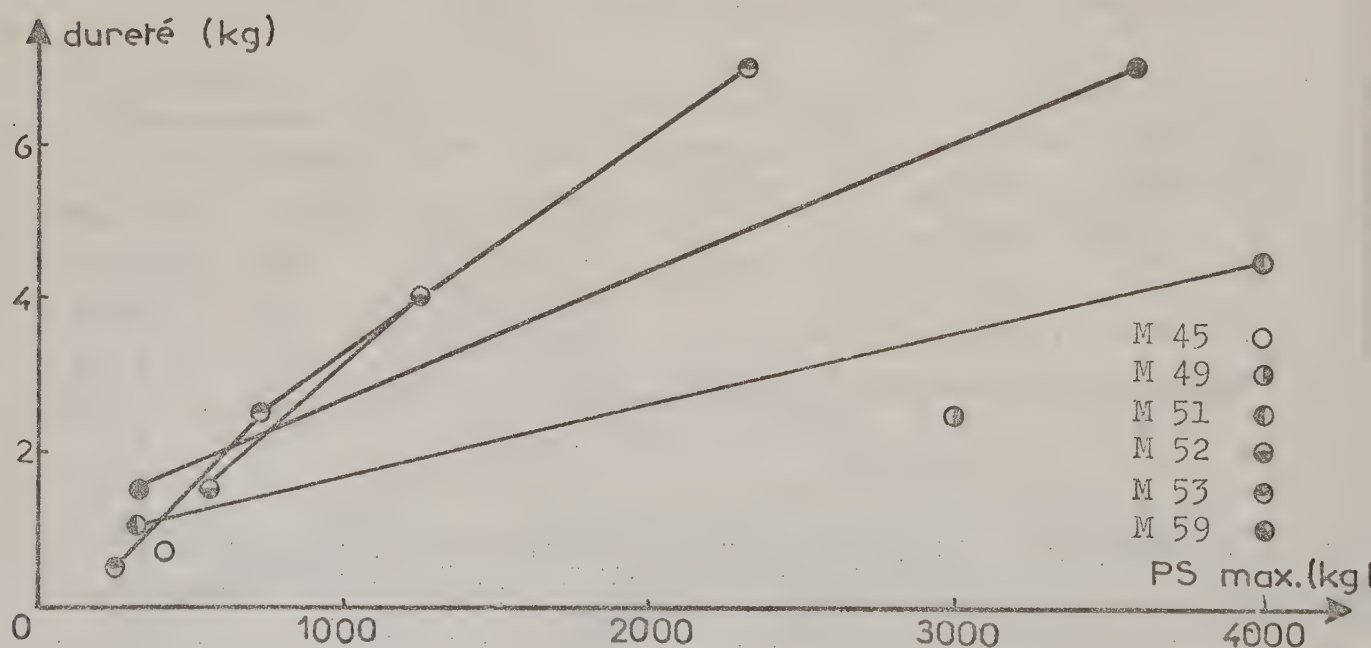


Figure 68.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction des MYRJS utilisés.

MYRJ 45 (8.OE)	Dureté = 0,7 kg Poids = 485 mg PS : 420 kg f PI : 360 kg f M : 40 kg f		
MYRJ 49 (20.OE)	Dureté = 2,5 kg Poids = 443 mg PS : 3000 kg f PI : 2610 kg f M : 710 kg f		
MYRJ 51 (30.OE)	Dureté = 1 kg Poids = 443 mg PS : 330 kg f PI : 220 kg f M : 130 kg f	Dureté = 4,5 kg Poids = 448 mg PS : 4000 kg f PI : 3440 kg f M : 230 kg f	
MYRJ 52 (40.OE)	Dureté = 1,5 kg Poids = 459 mg PS : 560 kg f PI : 450 kg f M : 100 kg f	Dureté = 4 kg Poids = 455 mg PS : 1260 kg f PI : 1040 kg f M : 230 kg f	
MYRJ 53 (50.OE)	Dureté = 0,5 kg Poids = 435 mg PS : 240 kg f PI : 130 kg f M : 180 kg f	Dureté = 2,5 kg Poids = 442 mg PS : 760 kg f PI : 580 kg f M : 360 kg f	Dureté = 7 kg Poids = 439 mg PS : 2360 kg f PI : 2020 kg f M : 1060 kg f
MYRJ 59 (100.OE)	Dureté = 1,5 kg Poids = 439 mg PS : 320 kg f PI : 220 kg f M : 270 kg f		Dureté = 7 kg Poids = 431 mg PS : 3600 kg f PI : 3140 kg f M : 1240 kg f

Tableau L. - Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction des MYRJ5 utilisés.

Il est confirmé par la figure 69 (déduite de la figure 68) qui représente la force à exercer pour obtenir, avec chaque MYRJ, des comprimés de dureté égale à 1,5 kg.

Le MYRJ 45 ne permet pas d'obtenir une telle dureté. Pour les autres produits les forces à mettre en jeu sont les suivantes : MYRJ 49 = 1875 kg, MYRJ 51 = 750 kg, MYRJ 52 = 560 kg, MYRJ 53 = 500 kg, MYRJ 59 = 320 kg. La courbe représentant la force à exercer en fonction du nombre de groupements oxyde d'éthylène a une allure asymptotique. Elle montre bien qu'il est impossible d'obtenir des comprimés en dessous d'une certaine teneur en oxyde d'éthylène mais qu'inversement au dessus d'un certain taux aucune amélioration ne peut être obtenue.

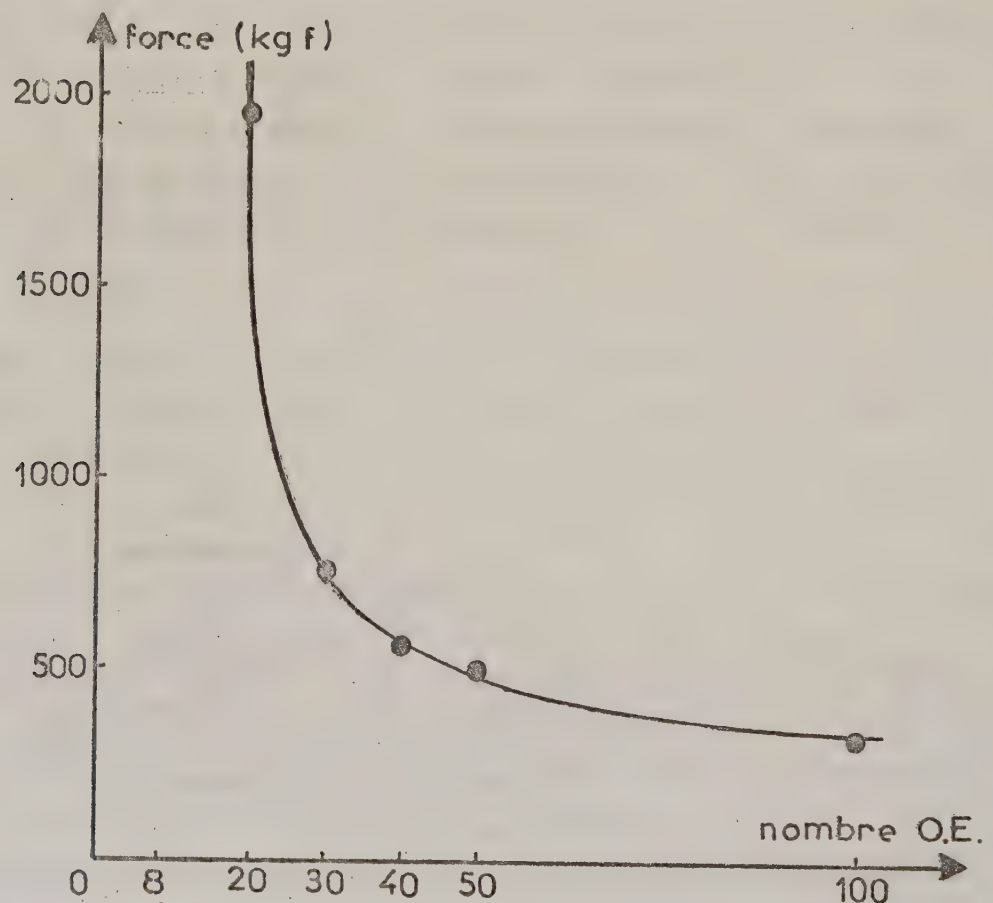


Figure 69.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la teneur en oxyde d'éthylène des MYRJS sur la force nécessaire pour obtenir des comprimés de 1,5kg de dureté.

2.3.2.- INFLUENCE DES BRIJS (éthers de polyoxyéthylène-glycols). -

Les résultats sont reproduits dans les tableaux LI, LII, LIII et LIV, qui concernent respectivement les éthers lauryliques, cétyliques, stéaryliques et oléyliques.

Ces tableaux permettent de tirer un certain nombre de conclusions intéressantes :

- Il est difficile d'obtenir avec les BRIJS des comprimés de dureté convenable . C'est le cas en particulier pour tous ceux dont la teneur en oxyde d'éthylène est faible (début de chaque série) et pour tous ceux dont l'alcool aliphatique est l'alcool oléylique. Avec aucun BRIJ il ne semble possible de dépasser 5 kg de dureté.
- La force à exercer pour obtenir une dureté donnée dépend de la teneur en oxyde d'éthylène du surfactif.

Cette affirmation est nettement mise en évidence par la figure 70 qui représente les forces à exercer pour obtenir diverses duretés.

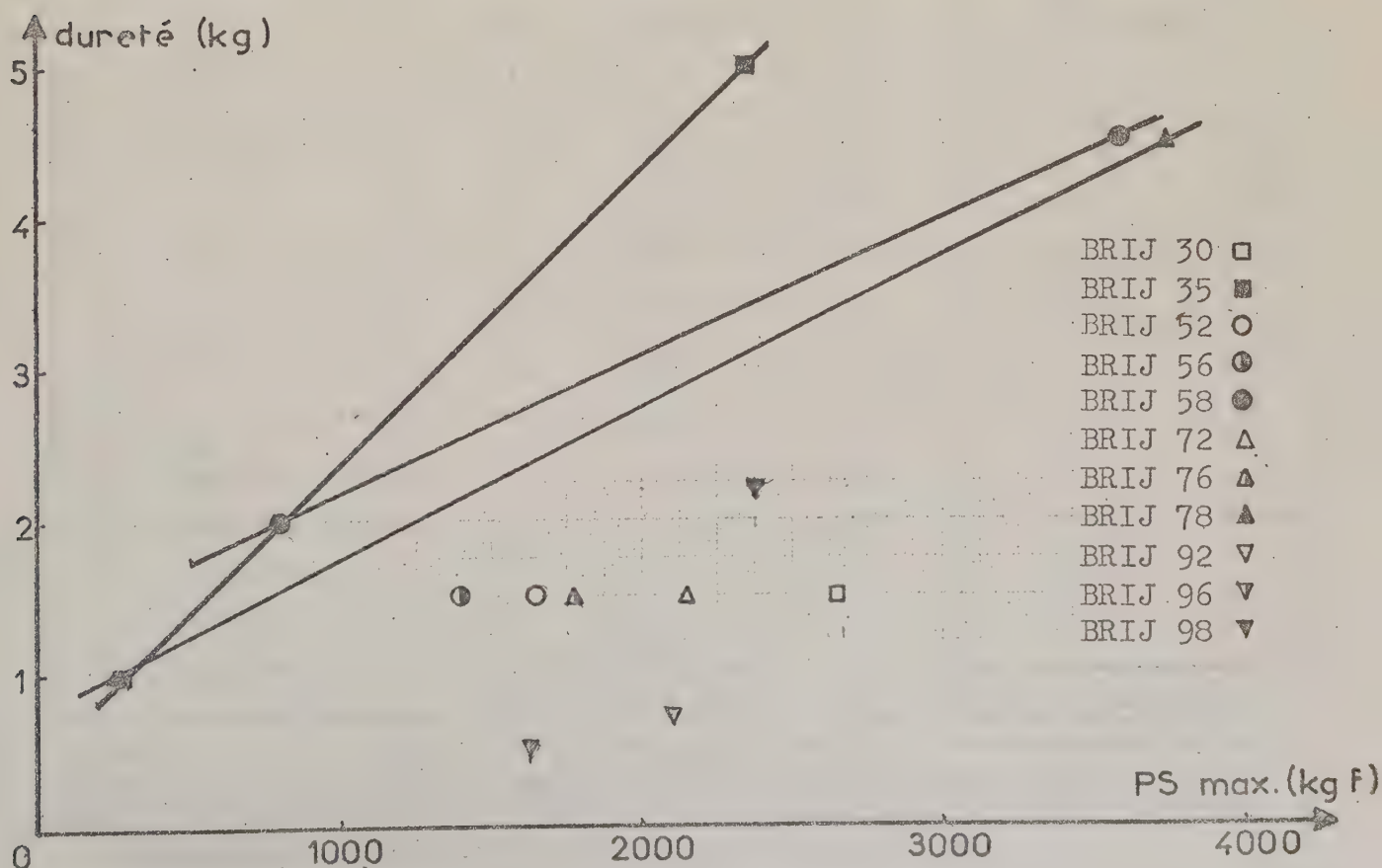


Figure 70.-Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté des comprimés obtenus en fonction des BRIJS utilisés.

BRIJ 30 C ₁₂ - 4 OE	Dureté = 1,5 kg Poids = 453 mg PS: 2640 kg f PI: 2140 kg f M : 800 kg f	
BRIJ 35 C ₁₂ - 23OE	Dureté = 1 Kg Poids = 440 mg PS: 270 kg f PI: 160 kg f M : 130 kg f	Dureté = 5 kg Poids = 444 mg PS: 2360 kg f PI: 1940 kg f M : 710 kg f

Tableau LI..- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction des éthers lauryliques de polyoxyéthylène-glycols utilisés.

BRIJ 52 C ₁₆ - 2 OE	Dureté = 1,5 kg Poids = 512 mg PS: 1660 kg f PI: 1420 kg f M : 360 kg f	
BRIJ 56 C ₁₆ - 10 OE	Dureté = 1,5 kg Poids = 497 mg PS: 1400 kg f PI: 1150 kg f M : 360 kg f	
BRIJ 58 C ₁₆ - 20 OE	Dureté = 2 kg Poids = 454 mg PS: 810 kg f PI: 660 kg f M : 130 kg f	Dureté = 4,5 kg Poids = 440 mg PS: 3600 kg f PI: 3150 kg f M : 880 kg f

Tableau LII..- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction des éthers cétyliques de polyoxyéthylène-glycols utilisés.

BRIJ 72 C ₁₈ - 2 OE	Dureté = 1,5 kg Poids = 464 mg PS : 2140 kg f PI : 1820 kg f M : 420 kg f	
BRIJ 76 C ₁₈ - 10 OE	Dureté = 1,5 kg Poids = 493 mg PS : 1770 kg f PI : 1500 kg f M : 360 kg f	
BRIJ 78 C ₁₈ - 20 OE	Dureté = 1 kg Poids = 438 mg PS : 260 kg f PI : 160 kg f M : 100 kg f	Dureté = 4,5 kg Poids = 447 mg PS : 3740 kg f PI : 3150 kg f M : 880 kg f

Tableau LIII.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction des éthers stéaryliques de polyoxyéthylène-glycols utilisés.

BRIJ 92 C ₁₈ = 20 OE	Dureté = 0,7 kg Poids = 486 mg PS : 2100 kg f PI : 1700 kg f M : 180 kg f	
BRIJ 96 C ₁₈ = 10 OE	Dureté = 0,5 kg Poids = 488 mg PS : 1620 kg f PI : 1380 kg f M : 300 kg f	
BRIJ 98 C ₁₈ = 20 OE	Dureté = 2,2 kg Poids = 481 mg PS : 2380 kg f PI : 2020 kg f M : 580 kg f	

Tableau LIV.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction des éthers oléyliques de polyoxyéthylène-glycols utilisés.

Elle apparaît plus nettement encore lorsqu'on considère la figure 71 qui représente la force à exercer pour obtenir une même dureté (égale à 1,5 kg) en fonction de la teneur en oxyde d'éthylène du surfactif. Il n'a pas été possible de tracer la courbe correspondant à la série des éthers oléyliques particulièrement difficiles à comprimer. Pour les autres séries il est évident qu'il existe, dans le domaine des surfactifs actuellement commercialisés, une relation entre la teneur en oxyde d'éthylène et la " compressibilité ". La force nécessaire pour l'obtention d'une dureté donnée est d'autant plus faible que la teneur en oxyde d'éthylène du surfactif est plus élevé.

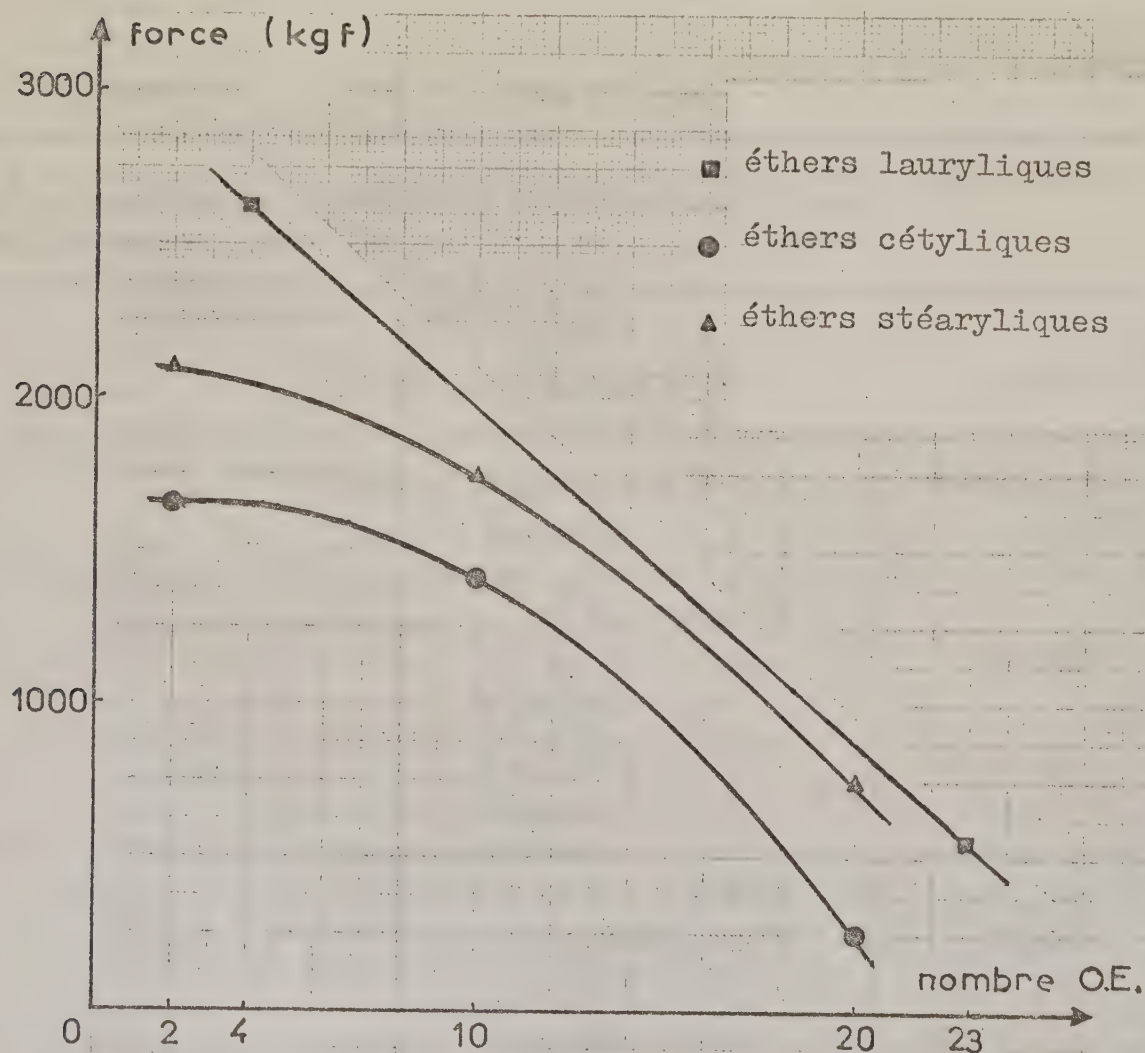


Figure 71.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la teneur en oxyde d'éthylène des BRIJS sur la force nécessaire pour obtenir des comprimés de 1,5 kg de dureté.

Il n'était pas possible de faire des tracés équivalents pour des duretés supérieures. Toutefois à partir de la figure 71 il a été possible de représenter, toujours en fonction du nombre de groupements oxyde d'éthylène de quelques BRIJS, les duretés des comprimés obtenus lorsqu'une force de 2400 ± 300 kg f est exercée au niveau du poinçon supérieur, c'est ce qui est schématisé sur la figure 72. Ces résultats sont naturellement en accord avec les précédents : plus le nombre de groupements oxyde d'éthylène est important plus la dureté obtenue pour une même force est importante donc meilleure est la " compressibilité ".

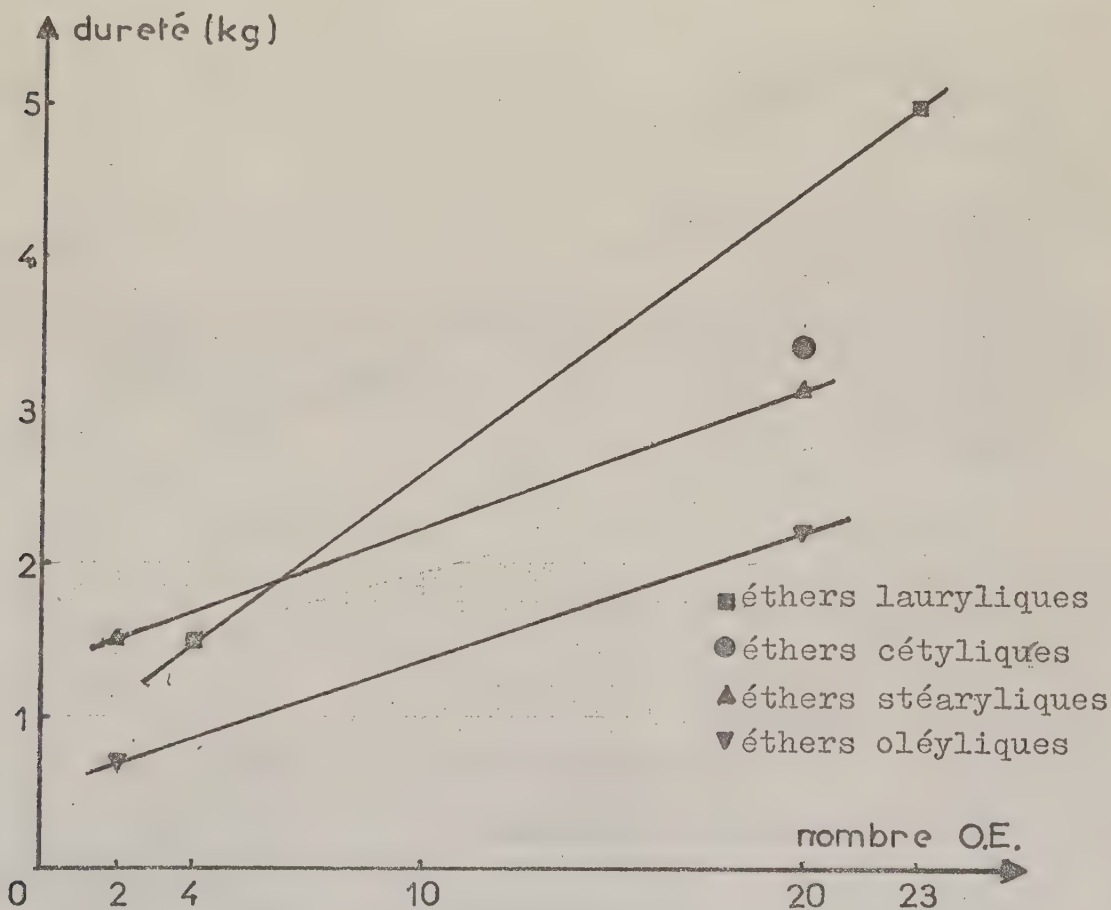


Figure 72.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la concentration en oxyde d'éthylène de quelques BRIJS sur la dureté des comprimés obtenus lorsqu'une force de 2400 ± 300 kg f est exercée.

- Dans le cas des BRIJS, la force à exercer pour l'obtention d'une dureté donnée dépend aussi de la longueur de la chaîne hydrocarbonée. L'influence de cette dernière est schématisée dans la figure 73 qui représente la dureté des comprimés obtenus pour une force donnée (2400 ± 300 kgf) en fonction du nombre de carbones de la chaîne lipophile des éthers à 20 groupements oxyde d'éthylène. Il apparaît nettement qu'un allongement de la chaîne est défavorable à la "compressibilité". Plus la chaîne lipophile a un nombre élevé de carbones plus la dureté est faible pour une même force de compression. La présence d'une double liaison est également défavorable (voir BRIJ 98 par rapport au BRIJ 78).

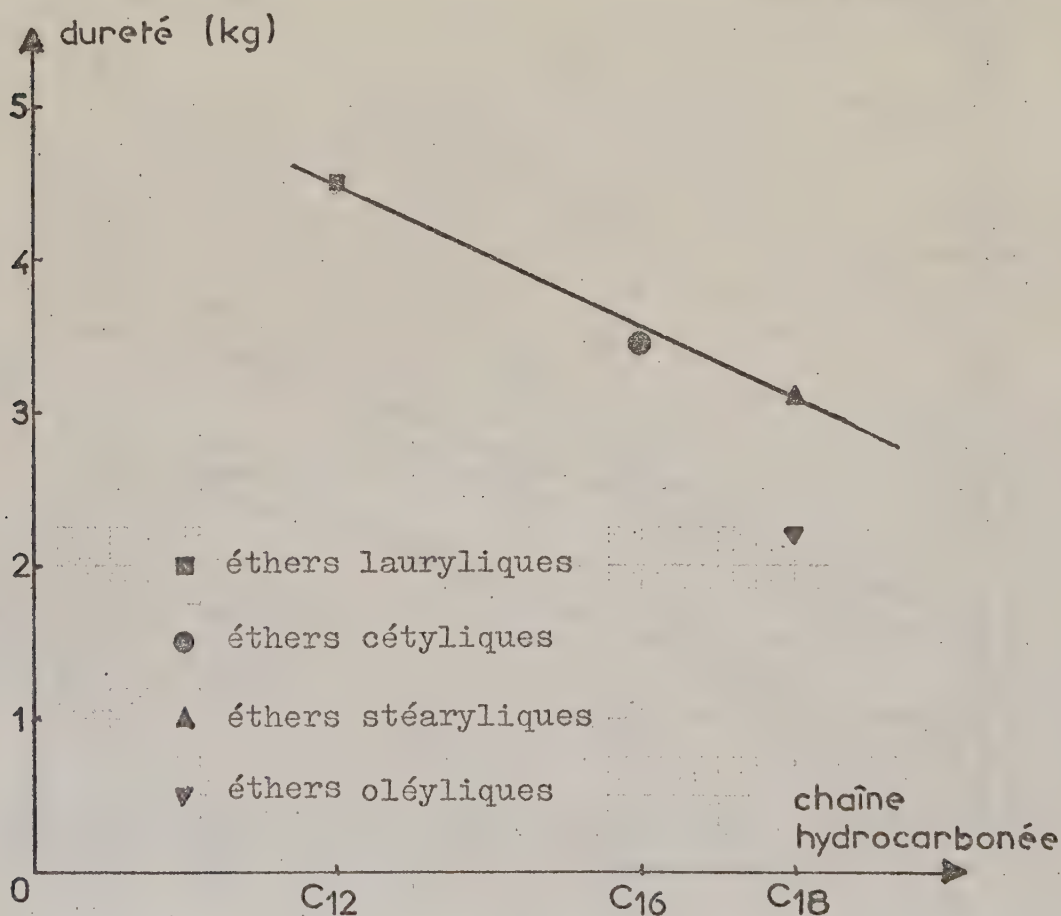


Figure 73.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la longueur de la chaîne hydrocarbonée (des BRIJS à 20-OE) sur la dureté des comprimés obtenus lorsqu'une force de 2400 ± 300 kg f est exercée.

Pour l'éther laurylique, qui n'existe pas dans le commerce, la dureté a été déduite de la figure 72.

2.3.3.- INFLUENCE DES SPANS ET DES TWEENS.-

Les résultats sont reproduits dans les tableaux LV, LVI, LVII, et LVIII qui correspondent respectivement aux laurates, palmitates, stéarates et oléates.

SPAN 20	Dureté= 0,5 kg Poids= 471 mg PS: 1160 kg f PI: 970 kg f M : 180 kg f		TWEEN 20	Dureté= 1,5 kg Poids= 492 mg PS: 2480 kg f PI: 1940 kg f M : 360 kg f
			TWEEN 21	Dureté= 1,5 kg Poids= 448 mg PS: 5860 kg f PI: 5380 kg f M : 1320 kg f

Tableau LV.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction des laurates de sorbitanne utilisés.

SPAN 40	Dureté= 1 kg Poids= 559 mg PS: 860 kg f PI: 720 kg f M : 270 kg f	Dureté= 2,5 kg Poids= 556 mg PS: 3200 kg f PI: 2850 kg f M : 1500 kg f	TWEEN 40	Dureté= 0,5 kg Poids= 483 mg PS: 1620 kg f PI: 1150 kg f M : 180 kg f
---------	---	--	----------	---

Tableau LVI.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction des palmitates de sorbitanne utilisés.

SPAN 60	Dureté = 1 kg Poids = 566 mg PS : 300 kg f PI : 180 kg f M : 100 kg f	Dureté = 6 kg Poids = 590 mg PS : 1990 kg f PI : 1700 kg f M : 940 kg f	TWEEN 60	Dureté = 1 kg Poids = 490 mg PS : 1770 kg f PI : 1310 kg f M : 240 kg f
			TWEEN 61	Dureté = 1,5 kg Poids = 478 mg PS : 1990 kg f PI : 1640 kg f M : 50 kg f
SPAN 65	Dureté = 1 kg Poids = 450 mg PS : 375 kg f PI : 340 kg f M : 100 kg f	Dureté = 4,5 kg Poids = 437 mg PS : 3340 kg f PI : 2860 kg f M : 710 kg f	TWEEN 65	Dureté = 1 kg Poids = 485 mg PS : 2160 kg f PI : 1810 kg f M : 230 kg f

Tableau LVII.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction des stéarates de sorbitanne utilisés.

SPAN 80	Dureté = 2 kg Poids = 456 mg PS : 5670 kg f PI : 5380 kg f M : 1450 kg f		TWEEN 80	Dureté = 1 kg Poids = 491 mg PS : 2160 kg f PI : 1700 kg f M : 480 kg f
			TWEEN 81	Dureté = 1 kg Poids = 493 mg PS : 2520 kg f PI : 2100 kg f M : 420 kg f
SPAN 85	Dureté = 2,5 kg Poids = 456 mg PS : 4560 kg f PI : 4280 kg f M : 1240 kg f		TWEEN 85	Dureté = 0,5 kg Poids = 502 mg PS : 2060 kg f PI : 1620 kg f M : 360 kg f

Tableau LVIII.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté en fonction des oléates de sorbitanne utilisés.

La figure 74 représente la force à exercer pour obtenir des comprimés de différentes duretés à partir des grains enrobés de SPANS et de TWEENS. Dans tous les cas la force est bien supérieure à celle nécessaire lorsque les grains ne sont pas enrobés.

Les résultats tant en ce qui concerne l'influence du nombre de groupements oxyde d'éthylène dans la molécule, qu'en ce qui concerne celle de la longueur de la chaîne carbonée sont tout à fait opposés à ceux observés pour les MYRJS et les BRIJS. Les SPANS dépourvus d'oxyde d'éthylène donnent des comprimés plus cohérents que les TWEENS, de plus les stéarates donnent un meilleur résultat que les palmitates qui eux-mêmes sont plus favorables que les laurates. L'influence des doubles liaisons est en revanche toujours défavorable. Les triesters ont un effet variable.

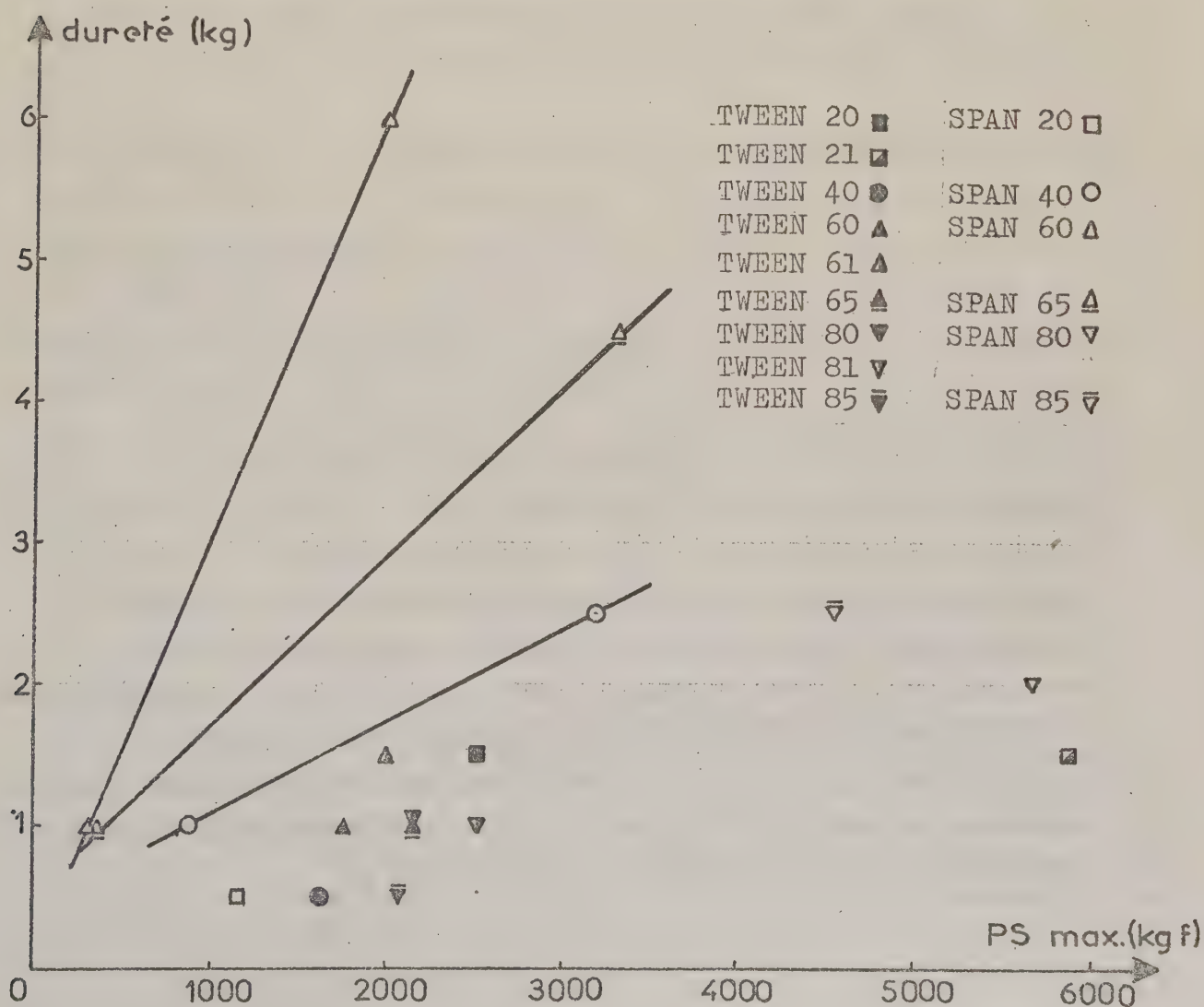


Figure 74.- Comprimés de sulfanilamide. Influence de la force de compression sur la dureté des comprimés obtenus en fonction des SPANS et des TWEENS utilisés.

3.- CONCLUSIONS.-

Les travaux décrits dans ce chapitre correspondent à la partie la plus moderne des recherches réalisées. Ils ont eu pour but une meilleure connaissance des phénomènes physiques accompagnant la compression d'un grain et ils se sont déroulés en deux temps.

MISE AU POINT D'UNE MACHINE A COMPRIMER EQUIPEE POUR LA MESURE
ET L'ENREGISTREMENT DES FORCES apparaissant au niveau des différents organes (poinçons, matrice, levier d'éjection).

La machine décrite est la première réalisée en FRANCE et elle a été conçue spécialement pour pouvoir effectuer des déterminations dans les conditions habituellement utilisées pour la fabrication des comprimés. Les éléments de base sont des jauges à trame pelliculaire parfaitement adaptées aux mesures de contrainte en régime dynamique et chaque couple est relié à un pont de mesure connecté à un enregistreur rapide (oscilloscript). Le système a été étalonné dans les conditions habituelles d'utilisation et, à chaque instant du cycle de compression, il permet de connaître les forces exercées au niveau des différents organes de la machine : poinçon supérieur, poinçon inférieur, matrice et levier d'éjection. L'enregistrement obtenu est utilisé notamment pour l'établissement de deux types de cycle de compression : le cycle pression radiale (matrice)-pression axiale (poinçon supérieur) (cycle M/PS) et le cycle pression poinçon inférieur-pression poinçon supérieur (cycle PI/PS).

ETUDE DE L'INFLUENCE D'UN CERTAIN NOMBRE DE FACTEURS SUR LA
TRANSMISSION DES FORCES PENDANT LA COMPRESSION D'UN GRAIN
DE SULFANILAMIDE.-

Afin de mieux saisir l'influence des différents composants des essais ont été effectués avec les matières premières (sulfanilamide , amidon de pomme de terre), avec un grain de sulfanilamide non enrobé et avec des grains enrobés de différents surfactifs non ioniques.

Pour l'interprétation, il a été tenu compte, dans tous les cas, des cycles de compression (M/PS et PI/PS) établis à partir de l'enregistrement des forces et d'un certain nombre de valeurs caractéristiques calculées à partir des mêmes enregistrements.

Matières premières.-

Les cycles PI/PS et M/PS du sulfanilamide sont assez analogues à ceux décrits pour l'acétate de sodium cristallisé (3 H 20) par DJIANE (48) et ALTGLAS (49). Le cycle M/PS, qui est le plus caractéristique comporte les phases suivantes, lors de la montée en pression : tassement dans la matrice et résistance élastique du grain puis fluage sous la pression, lors de la descente en pression : une phase d'équilibre dynamique suivie d'un fluage dans le sens du nouveau vecteur de force. Par rapport aux cycles habituels le cycle M/PS du sulfanilamide est principalement caractérisé par l'absence de chute brutale de la pression au niveau de la matrice lors de la remontée du poinçon supérieur.

Le cycle M/PS de l'amidon de pomme de terre est proche de celui d'une substance à comportement parfaitement élastique.

Les cycles d'un mélange de sulfanilamide-amidon présentent des caractéristiques intermédiaires par rapport à celles des deux matières premières. Le cycle M/PS se rapproche de ceux des corps capables de donner des comprimés cohérents. Les modifications de texture apportées par la granulation ont un effet important.

Les expériences faites avec un grain fabriqué à partir des mêmes proportions de sulfanilamide et d'amidon que le mélange précédent montrent en particulier que la force transmise à la matrice diminue considérablement, de 1690 kg (mélange) elle passe à 900 kg (grain).

Grain non enrobé.-

Les essais ont été faits pour apprécier l'influence, sur la transmission des forces, de la nature du grain (pressé ou secoué), de sa granulométrie, de son humidité résiduelle et de la concentration en liant du liquide de mouillage.

La nature du grain a une incidence sur la force nécessaire pour l'obtention de comprimés d'une dureté donnée. Les forces à mettre en jeu sont plus élevées lorsqu'il s'agit d'un grain pressé. Le grain secoué permet en outre la préparation de comprimés de dureté plus élevée.

La granulométrie du grain, contrairement à sa nature, paraît avoir peu d'influence sur les forces à utiliser pour obtenir une certaine dureté. Les cycles PI/PS et M/PS sont en revanche différents suivant les granulométries. C'est ainsi, notamment, que la période de tassement devient plus importante et que la transmission des forces devient plus faible quand la granulométrie augmente.

L'humidité du grain influe sur la transmission des forces. La force reçue par la matrice est plus faible et les comprimés présentent une dureté plus grande lorsque le grain est plus humide.

La concentration en liant du liquide de mouillage n'a d'incidence que sur la transmission des forces vers la matrice. Celle-ci est plus importante lorsque l'empois utilisé est moins concentré.

Grains enrobés de surfactifs.-

Les essais ont été faits sur un grain pressé avec trois grands types de surfactifs non ioniques : éthers de polyoxyéthylène-glycols (BRIJS), esters (stéarates) de polyoxyéthylène-glycols (MYRJS), esters de sorbitanne (SPANS et TWEENS). Cette étude, qui n'avait jamais été réalisée, permet de tirer un certain nombre de conclusions intéressantes.

MYRJS. La teneur en oxyde d'éthylène détermine la force à exercer pour l'obtention de comprimés d'une dureté donnée. La courbe représentant les forces à mettre en oeuvre en fonction du nombre de groupements oxyde d'éthylène, a une allure asymptotique.

BRIJS. Les forces à exercer dépendent de la teneur en oxyde d'éthylène et de la nature de la partie lipophile. La force nécessaire pour l'obtention d'une dureté donnée est d'autant plus faible que le surfactif est plus riche en groupements oxyde d'éthylène.

Par ailleurs, à forces égales, plus la chaîne lipophile a un nombre élevé d'atomes de carbone, plus la dureté des comprimés obtenus est faible. La présence d'une double liaison est en outre défavorable.

SPANS et TWEENS. Les résultats sont totalement différents. Les SPANS, dépourvus d'oxyde d'éthylène, permettent mieux que les TWEENS, l'obtention de comprimés de dureté élevée. Par ailleurs, les résultats sont plus favorables lorsque la longueur de la chaîne de l'acide aliphatique augmente.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) DOLIQUE (R.). J. Pharm. Belgique, 1960, 15, p. 229.
- (2) MILOSOVICH (G.). Drug Cosmet. Ind., 1963, 92, p. 5.
- (3) ROLAND (M.). Prod. Probl. pharm., 1966, 21, p. 70.
- (4) SETH (P.L.) et SPEISER (P.). Pharm. Acta Helv., 1966, 41, p. 385.
- (5) ENEZIAN (G.M.). Prod. Probl. pharm., 1968, 23, p. 185.
- (6) JAMINET (F.). Pharm. Acta Helv., 1968, 44, p. 129.
- (7) LIVINGSTONE (J.L.). Symposium sur les poudres Dublin 1969.
- (8) DJIANE (A.), DUCHENE (D.) et PUISIEUX (F.). Prod. Probl. pharm. 1970, 25, p. 847.
- (9) POURCELOT - ROUBEAU (Y.) et VERAINE (A.). Prod. Probl. pharm., 1971, 26, p. 21.
- (10) TRAIN (D.). J. Pharm. Pharmacol., 1956, 8, p. 745.

- (11) TRAIN (D.). Trans. Inst. chem. Eng., 1957, 35, p. 258.
- (12) HANUS (E.J.) et KING (L.D.). J. pharm. Sc., 1968, 57
p. 677.
- (13) FÜHRER (C.). Dtsch. Apoth. Ztg., 1962, 102, p. 827.
- (14) FÜHRER (C.). Pharm. Ind., 1963, 25, p. 674.
- (15) SHOTTON (E.), DEER (J.J.) et GANDERTON (D.).
J. Pharm. Pharmacol., 1963, 15, p. 106 T.
- (16) KNOECHEL (E.L.), SPERRY (C.C.), ROSS (H.E.) et
LINTNER (C.J.). J. pharm. Sc., 1967, 56, p. 109.
- (17) WRAY (P.E.). Drug Cosm. Ind., 1969, 104, p. 58.
- (18) HIGUCHI (T.), ARNOLD (R.D.), TUCKER (S.J.) et BUSSE
(L.W.). J. amer. pharm. Assoc., Sc. Ed., 1952, 41, p. 93.
- (19) HIGUCHI (T.), RAO (A.N.), BUSSE (L.W.) et
SWINTOSKY (J.V.). J. amer. pharm. Assoc., Sc. Ed., 1953,
42, p. 194.
- (20) HIGUCHI (T.), NELSON (E.) et BUSSE (L.W.). J. amer.
pharm. Assoc., Sc. Ed., 1954, 43, p. 344.
- (21) NELSON (E.). J. amer. pharm. Assoc., Sc. Ed., 1955, 44,
p. 494.
- (22) WINDHEUSER (J.J.), MISRA (J.), ERIKSEN (S.P.) et
HIGUCHI (T.). J. pharm. Sc., 1963, 52, p. 767
- (23) FÜHRER (C.). Pharm. Ind., 1963, 25, p. 733.
- (24) FÜHRER (C.). Sc. Pharm. Austr., 1964, 32, p. 154.

- (25) POLDERMAN (J.), DE BLAEY (C.J.), BRAAKMAN (D.R.) et BURGER (H.). Pharm. Weekblad, 1969, 104, p. 575.
- (26) DE BLAEY (C.J.) et POLDERMAN (J.). Pharm. Weekblad, 1970, 105, p. 241.
- (27) SHOTTON (E.) et GANDERTON (D.). J. Pharm. Pharmacol., 1960, 12, p. 87 T.
- (28) BESSHO (S.), TOMIOKA (S.) et ITO (S.). Yakugaku Zasshi, 1968, 88, p. 1495.
- (29) RIAD (M.A.) et ZOBEL (K.F.). Pharm. Ind., 1962, 24, p. 370.
- (30) LEIGH (S.), CARLESS (J.E.) et BURT (B.W.). J. pharm. Sc., 1967, 56, p. 888.
- (31) BABA (M.) et NAGAFUJI (N.). Ann. Rept. Shionogi Res. Lab., 1965, 15, p. 138.
- (32) HÖFER (J.) et GSTIRNER (F.). Pharm. Ind., 1964, 26, p. 162.
- (33) JUNGENSEN (O.) et JENSEN (V.G.). Dansk Tidsskr. Farm., 1970, 44, p. 39.
- (34) HENDERSON (N.L.) et BRUNO (A.J.). J. pharm. Sc., 1970, 59, p. 1336.
- (35) HASEGAWA (J.). Chem. pharm. Bull., 1959, 7, 492.
- (36) BOGS (U.) et MOLDENHAUER (H.). Pharmazie, 1963, 18, p. 704.

- (37) KROGERUS (V.E.), KAHELA (P.) et MALMIVUORI (S.I.).
Farmaseuttinen Aikakauslehti, Farmaceutiskt Notisblad, 1969,
78, p. 70.
- (38) RIDGWAY (K.). J. Pharm. Pharmacol., 1966, 18, p. 176 S.
- (39) NELSON (E.), NAQVI (S.M.), BUSSE (L.W.) et HIGUCHI (T.).
J. amer. pharm. Assoc., Sc. Ed., 1954, 43, p. 596.
- (40) NELSON (E.), BUSSE (L.W.) et HIGUCHI (T.). J. amer.
pharm. Assoc., Sc. Ed., 1955, 44, p. 223.
- (41) NELSON (E.). J. amer. pharm. Assoc., Sc. Ed., 1956, 45,
p. 354.
- (42) HIGUCHI (T.), SHIMAMOTO (T.), ERIKSEN (S.P.) et
YASHIKI (T.). J. pharm. Sc., 1965, 54, p. 111.
- (43) FÜHRER (C.). Pharm. Zentralh. Dtschl., 1966, 105, p. 436.
- (44) ERIKSSON (G.) et FÜHRER (C.). Pharm. Zentralh. Dtschl.,
1967, 106, p. 75.
- (45) HEINS (H.), OTT (W.) et FÜHRER (C.). Pharm. Ind.,
1969, 31, p. 155.
- (46) LONG (W.M.). Powder Metal., 1960, 6, p. 173.
- (47) DUCHENE (D.), DJIANE (A.), ALTGLAS (F.) et
PUISIEUX (F.). Ann. pharm. fr., sous presse.
- (48) AVRIL (J.). "Principes théoriques des jauge et présenta-
tion"; session de perfectionnement 18-22 Septembre 1967,
extensométrie, I.N.S.A. Lyon centre d'actualisation
scientifique et technique.

- (49) DJIANE (A.), ALGLAS (F.), CLERC (J.), PARIS (J.),
DUCHENE (D.) et PUISIEUX (F.). Ann. pharm. fr., 1971, sous
presse.
- (50) ALTGLAS (F.). Etude de la compression des substances
cristallines. Recherches effectuées dans le cadre du
DEPS de Pharmacotechnie Industrielle. Paris 1970.

QUATRIEME PARTIE

ETUDE DU POUVOIR MOUSSANT
DES SURFACTIFS NON IONIQUES
DANS LES COMPRIMES GYNECOLOGIQUES

• • • • • t • • • • •

— 1 —

— 4 —

Malgré les efforts faits pour " rajeunir " la forme ovule et malgré l'apparition de quelques formes nouvelles, les comprimés gynécologiques représentent la médication par voie vaginale à dose unitaire la plus utilisée de nos jours. Ils sont destinés à être introduits dans le vagin où ils doivent se déliter ou se dissoudre et cette destination leur impose un certain nombre de qualités particulières (1) (2).

Ils doivent en principe respecter l'acidité physiologique qui concourt à l'auto-défense de l'organe. Etant donné que le vagin est dépourvu de formations glandulaires et ne contient qu'une transsudation séreuse se faisant à travers l'épithélium, ils doivent aussi être capables de se dissoudre ou de se déliter dans un très petit volume de liquide. Enfin comme ils sont le plus souvent utilisés pour une thérapeutique locale ils doivent permettre au principe actif de diffuser dans toute la cavité et de pénétrer dans chaque anfractuosité.

Très souvent pour résoudre le délicat problème du délitement les comprimés gynécologiques sont effervescents, l'effervescence étant obtenue d'une manière classique par union d'un carbonate et d'un acide. Quant à la pénétration dans toutes les anfractuosités, il est généralement admis qu'elle doit être assurée en rendant les comprimés moussants par addition d'un surfactif convenable.

Une partie importante des travaux précédemment décrits ayant trait à l'influence des surfactifs sur les caractères des comprimés, il m'a paru intéressant de les compléter par une application aux comprimés gynécologiques.

L'étude réalisée consiste principalement en une comparaison du pouvoir moussant d'un certain nombre de surfactifs non ioniques dans des comprimés gynécologiques.

Le travail s'est déroulé en deux temps :

- Détermination du pouvoir moussant des surfactifs en solution aqueuse. Pour la production de la mousse deux méthodes ont été comparées .
 - . Ecoulement de la solution.
 - . Dégagement d'un gaz à travers une paroi poreuse au sein de la solution.
- Addition des surfactifs à des comprimés effervescents et comparaison du pouvoir moussant de ces derniers suivant deux méthodes.
 - . Pouvoir moussant in vitro.
 - . Pouvoir moussant in vivo dans les cas les plus significatifs.

TRAVAUX ANTERIEURS

1.- COMPRIMES GYNECOLOGIQUES.-

La médication par voie vaginale à dose unitaire est un mode de thérapeutique très ancien. HIPPOCRATE décrivait déjà des médicaments solides destinés à cette voie (3). Au Moyen Age, les pessaires étaient prescrits dans diverses intentions " provoquer ou contenir le flux... dissiper, atténuer ou calmer la douleur ". Ils étaient constitués de poudres mêlées à des herbes broyées, de la sève de plantes ou de coings, le tout en charpie et de forme appropriée, c'est-à-dire " en forme de doigt, mais un peu plus long " (4). Ils étaient également constitués de coton imprégné d'huile ou d'onguent, ou bien encore de sacs en toile de lin ou en taffetas dans lesquels étaient enveloppées les drogues; à chacun était attaché un fil, afin de le retirer. Ces pessaires étaient toutefois peu employés : " on n'en doit jamais mettre aux filles pour ne pas déchirer les marques de virginité, et aux autres que très rarement, et dans une grande nécessité à raison de la pudeur et de crainte de pollution " (5) .

Certains étaient préparés par incorporation de poudres à du miel cuit, du musc ou de la térébenthine et se rapprochaient des " suppositoires vaginaux " encore utilisés de nos jours.

Au siècle dernier, des " suppositoires " à base de cire et d'axonge étaient employés, ainsi que des sachets et des tampons (6) et également des ovules à base d'agar-agar ou de gélatine (7).

De nos jours ce dernier type d'ovule est toujours administré mais le mélange gélatine-glycérine présente un certain nombre d'incompatibilités et est de plus sujet aux attaques de divers microorganismes en particulier des bactéries chromogènes donnant naissance à des colorations rosées et également des agents cryptogamiques (8). Il faut également craindre la présence dans la gélatine de bacilles tétaniques. Enfin, facteur non négligeable, ces médicaments dont le poids peut atteindre 15 g, sont peu appréciés des malades, en raison de leur taille et du fait qu'en fondant, ils donnent naissance à une quantité de liquide relativement abondante obligeant les patientes à des précautions particulières.

Il faut noter qu'il existe actuellement des ovules à base de divers polyoxyéthylène-glycols, de poids moindre et de forme trapézoïdale aplatie, assez originale. Il existe également des capsules molles, qui par leur souplesse peuvent présenter un certain avantage sur les comprimés gynécologiques, ainsi que des capsules dures mais ces dernières sont d'un emploi un peu compliqué: ne contenant que du lactose elles doivent être ouvertes, avant la mise en place, pour recevoir le contenu d'une ampoule renfermant une culture de bacilles de DÖDERLEIN. Sur la figure 75 sont représentées diverses formes de médication par voie vaginale à dose unitaire.



Figure 75..- Diverses formes de médication par voie vaginale à dose unitaire.

Malgré les modifications ainsi apportées aux caractéristiques des ovules, malgré certaines formes nouvelles, les comprimés gynécologiques représentent la médication par voie vaginale à dose unitaire la plus utilisée de nos jours. Ces derniers pourtant ne sont pas reconnus officiellement par un certain nombre de Pharmacopées en particulier par la Pharmacopée française qui y fait tout juste allusion en mentionnant des comprimés " destinés à être introduits dans certaines cavités naturelles dans lesquelles ils doivent se déliter ou se dissoudre lentement" (9). En revanche, la Pharmacopée danoise (10) et le Codex britannique (11) renferment tous deux une formule de comprimés à l'acétarsol.

Les comprimés gynécologiques semblent pouvoir être définis comme des comprimés destinés à être introduits dans le vagin où ils doivent se déliter ou se dissoudre. Cette définition a au moins l'avantage d'exclure les comprimés qui doivent être dissous dans l'eau pour injection. Ces comprimés, parfois dénommés comprimés gynécologiques ont souvent, en effet, les mêmes propriétés thérapeutiques mais présentent une différence essentielle. Ils sont appelés à être dissous dans une quantité importante de liquide, alors que ceux qui sont introduits dans le vagin doivent se déliter en présence d'une humidité très faible.

Dans ce qui suit il n'est traité que des comprimés destinés à être introduits directement dans le vagin.

1.1.- ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU VAGIN.-

Avant d'examiner les qualités des différentes sortes de compriments gynécologiques, il est bon de préciser dans quel milieu ils sont appelés à agir.

Le vagin est un conduit qui s'étend du col de l'utérus à la vulve. Il est placé dans la cavité pelvienne en avant du rectum en arrière de la vessie et au dessous de l'utérus, sa longueur moyenne est de 8 cm. Son extrémité supérieure, insérée sur le col utérin, s'écrase en forme de cupule s'appliquant exactement sur la partie intravaginale du col, délimitant ainsi les culs de sacs vaginaux. A son extrémité inférieure, l'orifice vaginal est rétréci chez la femme vierge par un repli muqueux, l'hymen membrane d'épaisseur et de forme variables, se déchirant au premier coït. Sur la face intérieure du vagin, des épaississements de la muqueuses forment des " crêtes " ou les " rides ", plis transversaux particulièrement développés dans les deux tiers inférieurs. Sur la moitié inférieure, se trouvent les colonnes vaginales, larges saillies longitudinales médianes, situées sur les parois antérieures et postérieures (12). La muqueuse vaginale est dépourvue de glandes. Celles-ci ne se rencontrent qu'au niveau du col et de la vulve et c'est leur sécrétion qui lubrifie la muqueuse par une petite quantité de liquide (13).

L'irrigation du vagin se fait par les artères utérines, cervicales vaginales et du col, l'artère vaginale et l'artère hémorroïdale moyenne. Les veines forment sur le côté du vagin le plexus vaginal anastomosé avec divers plexus : utérin, vésical, de SANTORINI, hémorroïdal. Ces veines se jettent dans la veine hypogastrique qui se jette elle-même dans la veine cave inférieure, il n'y a donc pas de passage par le foie (12).

Enfin d'abondants vaisseaux lymphatiques s'unissent aux ganglions hypogastriques et inguinaux.

Le vagin, dépourvu de formations glandulaires, ne sécrète rien, le liquide qu'il contient n'est donc pas une sécrétion mais une transsudation séreuse qui se fait à travers l'épithélium (14)

Ce liquide lactéscnt est acide et c'est DÖDERLEIN qui, en 1812, montra que cette acidité était sous la dépendance d'un volumineux bacille gram +, auquel le nom du savant allemand resta attaché (15). Le bacille de DÖDERLEIN, hôte habituel du vagin, a comme principale caractéristique de s'y installer exclusivement en concourant de façon primordiale à l'auto-défense de l'appareil génital (16). Ce bacille transforme les glucides en acide lactique, entretenant ainsi l'acidité vaginale. Plusieurs hypothèses ont été émises sur son mécanisme d'action: attaque du glycogène cellulaire par mode direct ou après transformation enzymatique. Le plus vraisemblable restant l'action glycogénolytique directe (17). Son métabolisme est favorisé par une concentration folliculinique sanguine, la folliculine semblant surtout conditionner la présence du glycogène.

Le pH vaginal dans ces conditions est voisin de 4 à 4,5. Ceci est valable chez l'adulte dans des conditions normales mais est soumis soit à des variations physiologiques conditionnées par l'âge, soit à des variations pathologiques.

A la naissance le pH est de 5,5 à 7. Après vingt quatre heures, il redescend entre 5 et 4 par suite de la formation d'acide lactique qui suit l'apparition du bacille de DÖDERLEIN, le vagin à la naissance étant stérile. Puis, le pH vaginal se rapproche peu à peu de la neutralité et même de l'alcalinité au fur et à mesure de la diminution de l'action des hormones maternelles. Vers le douzième ou le quatorzième jour, le bacille de DÖDERLEIN est remplacé par d'autres organismes et l'acide lactique disparaît (18). A la puberté, le bacille de DÖDERLEIN réapparaît et l'acidité vaginale est comprise

entre 4,5 et 5,5. Durant la grossesse, le vagin atteint les conditions optimales de pH, flore bactérienne et indice glycogénique (19). Après la délivrance, la présence de sang alcalinise le liquide vaginal et les conditions se trouvent favorables à la croissance d'organismes étrangers, il en est de même à la période des menstruations. Après la ménopause, l'acidité décroît avec la disparition des oestrogènes du sang due à l'atrophie des ovaires, le vagin devient alors plus facilement sujet aux infections (20).

Il ressort de ce qui précède que les comprimés doivent être capables de se dissoudre dans un très petit volume de liquide. Etant le plus souvent employés dans un but de thérapeutique locale, ils doivent pouvoir diffuser dans tout le vagin et pénétrer chaque anfractuosité. Il serait souhaitable enfin qu'ils respectent l'acidité physiologique qui concourt à l'autodéfense du vagin.

Le pH vaginal avant la puberté (de même qu'après la ménopause) étant alcalin, on pourrait penser qu'il est préférable de ne pas le modifier, mais cette alcalinité favorisant le développement des germes pathogènes, l'acidification temporaire du vagin peut être d'un bon effet thérapeutique.

La voie vaginale permet selon CASADIO (21) l'absorption de très nombreuses substances par voie veineuse et lymphatique. MACHT (22) a mis en évidence l'absorption d'un grand nombre de médicaments et toxiques : alcaloïdes, sels minéraux, antiseptiques; ROBINSON (23) a constaté l'absorption d'insuline, WOLF (24) celle des oestrogènes, CARRINGTON (25) (26) le passage du sulfanilamide et du sulfathiazole, GOLDBERGER (27), SCHUDMAK (28) et BUCCELLATO (29) celui de la pénicilline. HARTMAN (30) a démontré la perméabilité de la muqueuse vaginale vis à vis d'un grand nombre de substances et il a souligné qu'elle se fait à sens unique (sauf en ce qui concerne l'eau) expliquant ainsi l'obligation d'une thérapeutique locale dans les cas d'infections microbiennes. Enfin BILLICH (31) a étudié la perméabilité vaginale à l'aide de phosphate radioactif (P^{32}).

1.2. INDICATIONS ET EMPLOIS DES COMPRIMES GYNECOLOGIQUES.

Les affections microbiennes étant à l'origine de la plupart des leucorrhées, c'est en vue de leur traitement que sont préparés de très nombreux comprimés.

La présence de Trichomonas dans le vagin est extrêmement répandue. D'après TRUSSEL, une femme sur quatre ou cinq aux ETATS-UNIS, et selon JIROVEC et PETER, cités par BRET (32) quatorze femmes sur cent sont porteuses de Trichomonas.

Suivant les mêmes auteurs, les vaginites représenteraient 33 % des affections leucorrhéiques. Sur ce dernier point cependant les avis sont partagés : selon les auteurs, le pourcentage des vaginites à Trichomonas varie de 10 à 80 %. D'après ces observations le Trichomonas peut exister à l'état saprophytique et ne devenir pathogène qu'à la suite d'une perturbation de la défense vaginale.

Les symptômes principaux observés par POUYAUD (16) sont la leucorrhée et le prurit vulvaire.

Les principes actifs essentiellement utilisés dans le traitement de la trichomonase sont des antibiotiques, des dérivés arsenicaux, des dérivés de l'oxyquinoléine, des ammoniums quaternaires, ainsi que l'hydrocortisone, le diéthylstilboestrol et les dérivés du bismuth.

CAVIER (33) indique qu'il est souhaitable d'associer à de tels produits une acidification du milieu vaginal, un ensemencement du vagin par le bacille de DODERLEIN et une administration d'oestrogènes.

Le vagin peut également être le siège de diverses mycoses.

Le Candida albicans est le plus important dans l'étiologie des vulvo-vaginites mycotiques. Contrairement au Trichomonas pour la croissance le pH le plus défavorable est le pH

physiologique normal ($\text{pH} = 4,5$), c'est ce même pH qui est le plus propice au développement du Candida alors que les pH de 2,5 et de 8,5 sont les plus néfastes. HESSELTINE note qu'il y a donc intérêt à alcaliniser le vagin, ou, tout au moins qu'il n'est pas toujours indispensable de respecter le pH vaginal habituel (34).

Parmi les autres germes responsables de mycoses vaginales, on peut trouver des Cryptocoques, des Saccharomyces, des Geotricum, des Aspergillus, et des Sterigmatocystis (35) mais la plupart d'entre eux ne sont que des saprophytes.

Le vagin peut encore être sujet à des infections à gonocoques, streptocoques, Colibacilles, Amibes, Hemophilus vaginalis.

Les leucorrhées et vaginites peuvent également avoir pour origine des irritations locales, le diabète, l'anémie, la grossesse, la sénilité.

Un autre emploi des comprimés gynécologiques est la contraception. Cette utilisation, légalisée en FRANCE depuis quelques années seulement, est assez répandue à l'étranger (ETATS-UNIS, GRANDE-BRETAGNE, SUISSE, ALLEMAGNE, ITALIE...) où elle fait parfois l'objet de propagande sous forme de bandes illustrées d'une surprenante naïveté. La contraception, interdite par de nombreuses religions , n'est pas un produit de la civilisation moderne; c'est ainsi que sont employés notamment des tampons faits de racines au DAHOMEY, d'algues et d'herbes marines par les insulaires d'ORIENT, d'herbes hâchées ou de charpie par les BAMBIWAS d'AFRIQUE (14). Dans le monde civilisé, le problème du contrôle des naissances s'est d'abord posé en ANGLETERRE à la suite des enseignements du Révérend Thomas MALTHUS et de la parution de son livre en 1798.

Quelle que soit leur utilisation, les comprimés gynécologiques doivent être insérés le plus profondément possible dans le vagin afin de diffuser dans toute la cavité. C'est ce fait qui a amené certains fabricants à délivrer en même temps que les comprimés, un applicateur destiné à en faciliter l'introduction.

Quelques uns de ces applicateurs, qui rappellent ceux utilisés pour les gelées vaginales ou même les solutions-doses sont représentés sur la figure 76.

Les comprimés ainsi placés doivent en général, se dissoudre le plus rapidement possible, bien qu'ils se trouvent en présence d'une quantité de liquide très faible et d'autant plus faible qu'ils sont dans la plupart des cas destinés à agir dans un vagin pathologique dont l'humidité est quelquefois diminuée.

Ces raisons font préconiser par de nombreux fabricants une rapide immersion des comprimés dans l'eau, immédiatement avant leur introduction.

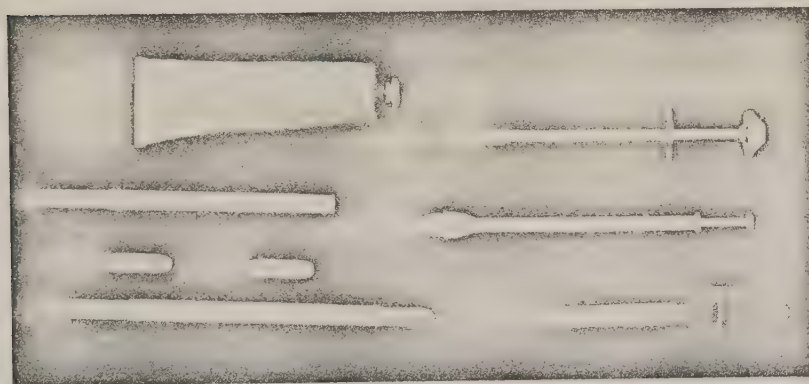


Figure 76. - Divers systèmes servant à l'introduction par voie vaginale de comprimés, crèmes ou solutions.

1.3.- CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES COMPRIMES.-

Les comprimés gynécologiques ont des formes très variées, la plupart d'entre elles sont représentées sur la figure 77, il y a des comprimés ronds et plats ou bombés parfois même sécables aux formes allongées arrondies ou effilées aux extrémités et même aux comprimés ovoïdes ou encore en forme de " coeur " ou de " fer de lance " ou aussi de " dé à coudre ", certains mêmes sont hexagonaux.

Les couleurs elles aussi sont variées. Beaucoup de comprimés sont blancs ou jaunes mais certains sont beiges, roses, vert gris ou tachetés.

Certains comprimés enfin sont parfumés notamment à l'essence de rose, de néroli, de jasmin, de lavande ou même de citron.

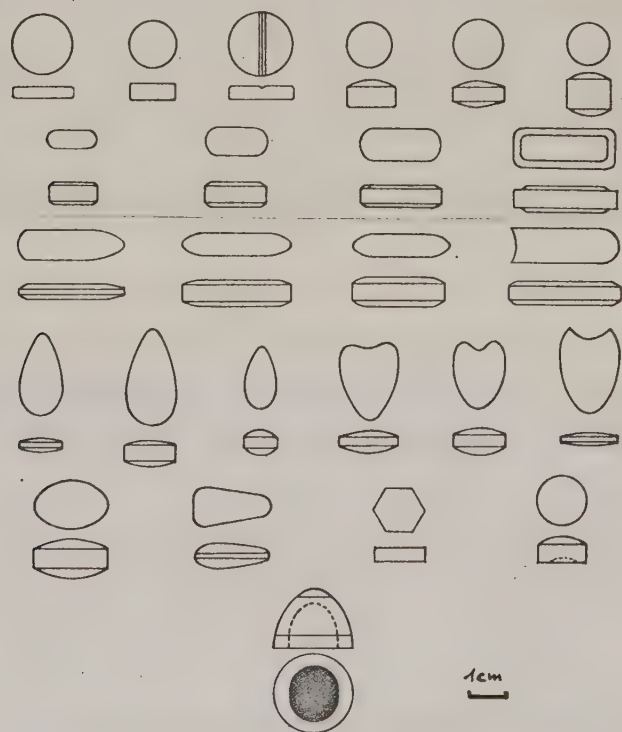


Figure 77.- Quelques formes de comprimés gynécologiques.

1.4.- FABRICATION ET CONTROLE DES COMPRIMES GYNECOLOGIQUES.-

Il existe, selon le mode de délitement, deux types de comprimés gynécologiques : les comprimés à délitement simple et les comprimés effervescents, ces derniers pouvant aussi être moussants.

Quel que soit le type de comprimés, les modes de fabrication sont absolument identiques à ceux utilisés pour les comprimés oraux.

Les excipients utilisés sont classiques, quelques uns cependant peuvent retenir l'attention.

Parmi les diluants il faut noter le lactose. C'est, d'une part, un sucre que les bacilles de DÖDERLEIN transforment en acide lactique et c'est, d'autre part, le seul sucre ne favorisant pas l'extension des mycoses vaginales (17) et (33).

Le lactose est cependant déconseillé par quelques uns mais il semble que ce soit uniquement pour des raisons d'incompatibilité éventuelle avec le principe actif car il n'a jamais été remarqué d'intolérance qui lui soit due en propre. Le lactose est même parfois considéré comme un principe actif car il contribue à ramener le pH vaginal au pH physiologique normal, il favorise le développement du bacille de DÖDERLEIN et ravive donc l'auto-défense vaginale.

Pour le délicat problème du délitement certains auteurs comme MENDE et SEIDEL (36) ont imaginé l'incorporation de fibres textiles, destinées à faire pénétrer l'humidité vaginale à l'intérieur du comprimé; les fibres proposées sont la laine, la soie, la rayonne et le coton.

Différents supports des principes actifs ont été préconisés en particulier l'urée et divers acides aminés sous forme de chlorures = arginine, sérine, cystéine, lysine, B-alanine, proline, glycine, tyrosine, phénylalanine, tryptophane, méthionine et thréonine, par MENDE et SEIDEL (36).

De nombreux acides ont été proposés pour abaisser le pH des comprimés : l'acide adipique par KROWCZYNSKI (37), les acides succinique, pyruvique, glycolique, glycérophosphorique, citrique, ascorbique, glutamique et sorbique par MENDE et SEIDEL (36) et aussi les acides borique et tartrique. Il peut parfois être nécessaire de tamponner.

Pour les comprimés effervescents, en plus des classiques acides tartrique et citrique, sont préconisés l'acide alginique, et l'acide borique qui joue un rôle de lubrifiant. L'effervescence peut être renforcée par addition de peroxyde de magnésium qui dégage de l'oxygène en présence des acides contenus dans le comprimé et de l'acidité vaginale. Le peroxyde de magnésium est cependant peu efficace et n'est peut-être pas absolument inerte physiologiquement (38).

Les comprimés effervescents sont parfois rendus moussants par addition d'un tensio-actif. Cette formation de mousse, indispensable dans les comprimés contraceptifs qui agissent en grande partie par effet mécanique, présente également des avantages dans le cas des autres comprimés car elle permet au principe actif de pénétrer toutes les anfractuosités vaginales.

L'agent moussant le plus utilisé, en particulier par LINDENWALD (39) est le lauryl sulfate de sodium. En plus de ses qualités mouillantes, il possède un effet microbicide spécifique: il forme avec les matières protidiques des complexes solubles et cette propriété physicochimique explique son pouvoir destructeur vis-à-vis des bactéries. Selon MARTEAU (17) cette destruction relèverait de plusieurs mécanismes : effraction de la membrane cellulaire, imbibition et bouleversement de la structure protoplasmique . Cette action a été confirmée par des expériences, faites " in vitro " par O'BRIEN (40), sur le Tricomonas et le Candida. Toutefois, aux doses employées dans les comprimés, le rôle microbicide n'est que faible et secondaire.

D'autres agents moussants sont utilisés tels que le TWEEN 61 par NERI (41) dans la fabrication des suppositoires vaginaux.

Il faut enfin signaler que certains comprimés ont pour excipients, des produits plus généralement utilisés pour les suppositoires. Ces comprimés sont cependant préparés selon les mêmes procédés de fabrication que les autres comprimés.

Les essais sont eux aussi très semblables à ceux effectués pour les comprimés oraux. Pour assurer un meilleur délitement, les comprimés gynécologiques sont le plus souvent de faible dureté et présentent par conséquent une friabilité importante.

Le délitement conditionnant l'efficacité du produit, cet essai semble primordial, pourtant il n'est pas défini par la Pharmacopée française. En revanche la Pharmacopée allemande (42) préconise trois types d'essais suivant l'utilisation des comprimés vaginaux. Les essais se font, dans tous les cas, dans une solution spéciale d'acide lactique et de lactate de calcium de pH compris entre 3,9 et 4,5. Pour les comprimés sans caractéristique particulière 50 ml de la solution précédente à 37 ° C sont versés sur un comprimé placé dans un erlenmeyer de 100 ml, le comprimé doit se déliter complètement en moins de 10 minutes. Les comprimés gynécologiques présentés comme ayant un effet retard doivent se déliter entièrement en plus de 3 heures et en moins de 6 heures. Enfin les comprimés contraceptifs doivent se déliter entièrement en moins de 2 minutes avec agitation modérée.

Il faut noter que l'essai qui vient d'être décrit est très éloigné des conditions dans lesquelles doivent, en fait, se dissoudre les comprimés gynécologiques : faible humidité qui peut encore diminuer dans certains cas pathologiques, absence totale de mouvements péristaltiques qui caractérisent, au contraire l'estomac et l'intestin. Pour se rapprocher de ces conditions une autre méthode d'essai a été proposée. Elle consiste à placer le comprimé entre deux épaisseurs de coton hydrophile humide (le coton trempé dans l'eau est ensuite pressé entre les doigts jusqu'à ce que l'eau ne s'écoule plus). Après une demi-heure, le comprimé doit être transformé en pâte.

1.5.-REMARQUES.-

Les comprimés gynécologiques qui sont appelés à remplacer les autres formes de médications par voie vaginale devraient avoir des qualités bien particulières en rapport étroit avec les caractères anatomiques et physiologiques du vagin. Or il ne semble pas que des études approfondies aient présidé à leur naissance. Ceci est largement confirmé par l'absence quasi totale de publications sur ce sujet, la plupart des précisions précédentes ayant été fournies par différents laboratoires.

Il faut aussi souligner, pour terminer, que si cette forme n'est pas aussi répandue que d'autres, ce qui est normal par suite de la spécificité de son administration, elle est néanmoins indispensable dans toutes les affections vaginales. La muqueuse vaginale étant imperméable aux substances venant de l'organisme, le seul mode de traitement possible est un traitement local. Il convient toutefois d'être prudent, les substances administrées par voie vaginale pouvant être absorbées au niveau de la muqueuse, il importe de prendre en considération leur toxicité par voie générale.

2.- MOUSSES.

La définition des mousses peut être empruntée à BIKERMAN (43).

" Les mousses sont des dispersions d'un volume relativement important de gaz dans un volume relativement faible du liquide. Quand le volume de liquide est considérablement plus grand que celui du gaz, les bulles gazeuses sont, en règle générale, sphériques et leur intervention est faible; ces systèmes sont des émulsions gazeuses. Dans une mousse véritable, les bulles sont tellement serrées que leur forme est polyédrique, le liquide est réduit à de minces films séparant les polyèdres ".

2.1.- FORMATION ET STABILITE.

Toutes les mousses sont thermodynamiquement instables cependant certaines peuvent se maintenir un temps plus ou moins long. Pour expliquer cette métastabilité de nombreuses théories ont été émises et plusieurs auteurs ont essayé d'en faire la synthèse. Parmi ceux-ci il convient de citer BERKMAN et EGLOFF (44) qui, il y a environ 35 ans, ont réalisé un important travail dans ce sens; et plus récemment JONES et coll. (45), puis KITCHENER et COOPER (46) et enfin GANTZ (47) qui ont souligné les facteurs essentiels intervenant dans la stabilité des mousses.

Les travaux les plus anciens et probablement les plus notables sont ceux de GIBBS (48). L'auteur considère la stabilité des films comme un équilibre et montre que la tension superficielle du film doit toujours changer de façon à résister aux forces de déformations.

GIBBS définit l'élasticité du film par l'équation :

$$E_s = 2 S d\gamma / dS$$

dans laquelle E_s est l'élasticité superficielle, S la surface et γ la tension superficielle.

Ceci revient à dire qu'une augmentation de surface du film est obligatoirement compensée par une augmentation de la tension superficielle entraînant une contraction. Quand le film devient trop mince (50 à 100 Å) le liquide situé à l'intérieur du film perd ses propriétés habituelles et le film se rompt.

Il est indispensable de considérer les caractéristiques particulières du film indépendamment de celles de la solution ou du liquide. En effet, les mousses, comme les émulsions, sont généralement des systèmes à trois composants, qui nécessitent pour leur formation la présence d'un intermédiaire entre le gaz et le liquide (48).

Dans le cas d'un liquide pur, rien ne s'oppose au rapprochement de deux surfaces et il ne se forme pas de film. FOULK et MILLER(49) ont montré que dans une solution la résistance à la force mécanique pousse deux surfaces liquides l'une vers l'autre, dépend de la différence de concentration entre la couche superficielle et la masse de solution. La concentration de la solution est plus (ou moins) grande en surface que dans la masse, car le produit dissous est adsorbé positivement (ou négativement) en surface. Selon TSCHAKERT (50) dès que le liquide vient en contact avec l'air il se forme à la surface de ce dernier des couches d'adsorption dont les restes lipophiles sont tournés vers l'air et les restes hydrophiles vers l'eau.

PANKURST (51) étudiant la formation de mousse en fonction de la concentration en agent moussant, trouve que le maximum de mousse se produit quand la tension superficielle subit un changement brutal de valeur. Toutefois il insiste sur le fait que ce n'est pas la faible tension superficielle en elle-même qui assure la stabilité. Celle-ci dépend essentiellement de la nature de la couche adsorbée qui est à l'origine de l'abaissement de tension superficielle.

De plus, pour la formation d'une mousse stable il est nécessaire que la couche adsorbée présente une certaine cohésion ce qui dépend du nombre et de la disposition des groupes hydrophiles du produit en solution.

PLATEAU (52) a été le premier à émettre l'idée que le pouvoir moussant dépendait de la viscosité. Il est maintenant admis que cette notion est insuffisante à elle seule mais des corrélations intéressantes ont cependant été notées par différents auteurs. C'est ainsi que BROWN (53) et DAVIES (54) effectuant leur mesure avec un viscosimètre à mobile tournant ont trouvé une certaine relation entre la viscosité superficielle de solutions de surfactifs et la stabilité de la mousse obtenue.

EYDT (55) pour étudier le pouvoir moussant a mesuré le travail nécessaire à la formation d'un film liquide à l'intérieur d'un cadre rectangulaire et calculé les tensions superficielles dynamique et statique à partir des courbes force/déplacement. Il a remarqué que les solutions conduisant à des courbes très dissymétriques, lorsqu'on considère la sortie et la rentrée du cadre dans la solution, forment des mousses très stables. Les bulles d'air dans le liquide sont entourées d'une couche équivalente et lorsqu'elles arrivent en surface ou même s'en dégagent pour former une bulle de mousse, elles se trouvent entourées d'une double couche qui enserme une lamelle de liquide, ce phénomène est schématisé dans la figure 78.

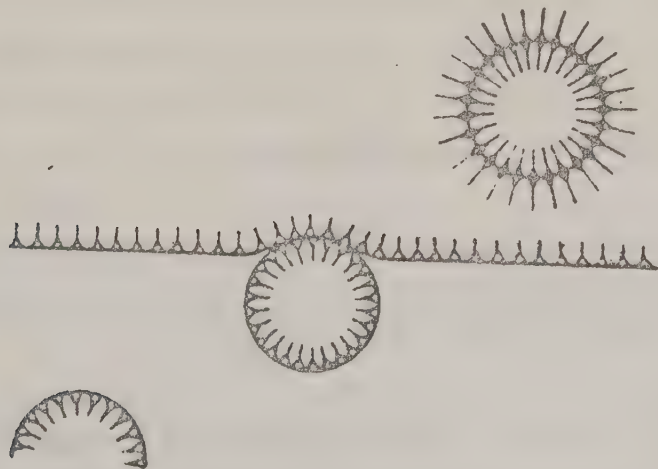


Figure 78. - Formation d'une bulle de mousse selon TSCHAKERT.

Le rapport entre la concentration de la substance dissoute au niveau de la surface (C_1) dans la solution (C) et la tension de surface est donnée par l'équation de GIBBS :

$$C_1 = \frac{C}{RT} \cdot \frac{d\sigma}{dc}$$

dans laquelle $d\sigma$ représente la variation de tension de surface, R et T étant des constantes.

PRESTON et RICHARDSON (56) étudiant la stabilité des mousses de savons en fonction du temps avaient déjà noté qu'il n'existait pas de rapport simple entre la viscosité superficielle et le pouvoir moussant, et, avaient également remarqué que le vieillissement des solutions n'affectait pas la tension superficielle alors que le pouvoir moussant se trouvait sensiblement diminué.

FOULK et MILLER (49) se sont intéressés à la différence qu'il y a entre la tension superficielle statique et la tension superficielle dynamique. Il leur est apparu qu'une augmentation de cette valeur entraîne une augmentation du pouvoir moussant.

Il semble que le facteur essentiel à la stabilité des mousses soit la cohésion des films. Cette cohésion n'est pas liée à la seule viscosité. Elle est plutôt un compromis dépendant de plusieurs facteurs, notamment la tension superficielle et la viscosité de la masse. MYSELS et COX (57) étudiant divers surfactifs ont confirmé la loi de FRANKEL (58) qui relie l'épaisseur et la vitesse de rupture des films à la viscosité de la masse, la densité, la tension superficielle et la pesanteur.

Certains auteurs, comme JONES et DURHAM (45) ont discuté le rôle de la viscosité superficielle qui, selon eux, peut accroître le temps de réaction du film à une déformation.

Les facteurs ayant un rôle primordial dans la résistance des films ou leur élasticité sont, en fait, difficiles à préciser et ceux qui ont été envisagés jusqu'ici : tension superficielle, viscosité et viscosité superficielle, sont insuffisants pour expliquer comment un film localement aminci peut se reformer.

Pour cela EWERS et SUTHERLAND (59) ont supposé l'existence d'un gradient de tension superficielle qui créerait une force agissant à la surface du film et qui tendrait à attirer la couche superficielle depuis les zones de basse tension jusqu'à celles de haute tension superficielle. Cette théorie du transport de surface qui peut être considérée comme une extension des hypothèses de MARANGONI (60) a été vérifiée par SCHULMAN et TEORELL (61). Ces auteurs ont montré que lorsqu'un film d'acide oléique se déplace à la surface de l'eau, il y a également déplacement d'une certaine couche du liquide aqueux. Les travaux de CRISP (62) vont dans ce sens.

S'il s'établit un gradient de température dans un film, il apparaît également un gradient de tension superficielle, EWERS (59) a étudié en détail ce phénomène et a conclu qu'une élévation de température entraîne une instabilité . SCHÜTZ (63) a noté lui aussi l'influence de la température du gaz ainsi que celle de la pression de vapeur partielle au dessus de la mousse.

Un phénomène important à considérer dans la stabilité des mousses est le " drainage " c'est-à-dire l'écoulement de la solution à l'intérieur du film entre chaque monocouche adsorbée.

Selon BIKERMAN (43) un film vertical d'épaisseur δ et de longueur ω , peut être considéré comme une fente contenant du liquide entre deux plans parallèles, le volume de liquide qui s'écoule vers le bas par unité de temps est :

$$dV / dt = g \rho \omega \delta^3 / 12 \eta$$

g est l'accélération de la pesanteur, ρ la différence entre les densités du liquide et de l'air autour de la mousse et η la viscosité du liquide. En réalité δ n'est pas constant car le film devient plus fin lorsque le drainage se produit.

Parmi les premiers auteurs ayant étudié le drainage, il faut noter MILES, ROSS et SHEDLOVSKY (64) (65). Ces auteurs, soit en mesurant directement le drainage des mousses, soit en déterminant les caractéristiques d'écoulement du liquide maintenu dans un film formé sur un cadre de verre rectangulaire ont constaté l'importance de la température sur ce phénomène.

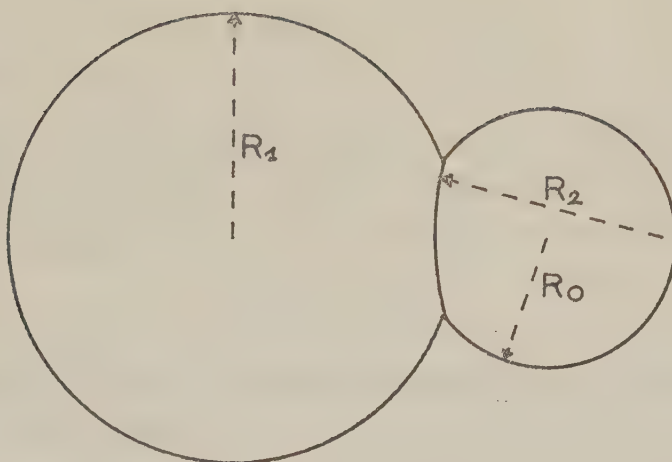
EPSTEIN, ROSS et coll. (66) (67) étudiant des solutions à diverses concentrations de lauryl ou de myristyl sulfate de sodium, ont constaté qu'il existe des températures de transition des taux de drainage et que dans la région micellaire ces températures sont en relation quantitative avec la composition de la micelle, la relation est traitée comme une fonction température/solubilité entre les deux " phases " présumées : micelles et eau.

SPORCK (68) a considéré des systèmes à deux et trois composants. Dans le premier cas (eau surfactif par exemple) le drainage est toujours rapide, alors que dans le second cas (trois composants) il est beaucoup plus lent.

WALLING (69) a décrit un appareil pour l'étude du drainage et distingué celui dû à l'écoulement du liquide à partir du film de celui dû à la rupture des bulles. Un autre facteur contribuant à l'amincissement des films est la succion qui se produit en raison des différences de pressions exercées sur le liquide d'une part, dans l'épaisseur normale et régulière du film, et, d'autre part au niveau des bords de raccordement avec d'autres bulles ou avec une surface. En ces endroits l'interface liquide/air est concave vers l'air et la pression capillaire est négative (43).

DERJAQUIN (70) a développé une méthode de mesure de la pression capillaire dans les films et réalisé toute une série de travaux en particulier avec TITLJEVSKAYA (71) : la pression à l'interface des deux bulles en contact au sein d'un liquide est mesurée par un dispositif manométrique et l'épaisseur du film est déterminée par un procédé optique.

En dehors du drainage et de la succion, le troisième phénomène pouvant se produire pendant le vieillissement des mousses est la redistribution de la taille des mousses (43). Dans un système à deux bulles (figure 79) le rayon de courbure de la plus grosse est R_1 , celui de la plus petite R_2 et le rayon du film commun aux deux bulles R_0 .



Figuré 79. - Diffusion du gaz d'une petite bulle vers une plus grosse sous l'influence de la pression différentielle.

D'après l'équation de LAPLACE, la pression du gaz dans la première bulle est :

$$P_a + 4 \gamma / R_1$$

P_a est la pression atmosphérique et le facteur 4 est dû au fait que les bulles ont deux interfaces gaz/liquides.

Pour la seconde bulle la pression est :

$$P_a + 4 \gamma / R_2$$

Le rayon du film séparant les deux bulles est donné par :

$$\frac{4\gamma}{R_o} = \frac{4\gamma}{R_2} - \frac{4\gamma}{R_1}$$

$$\text{ou : } R_o = \frac{R_1 R_2}{R_1 - R_2}$$

L'équilibre serait stable si le film intermédiaire était totalement imperméable au gaz des bulles mais en fait le gaz diffuse et ceci dans le sens de la petite bulle (dans laquelle la pression est plus grande) vers la grosse bulle. Les bulles les plus petites tendent donc à diminuer au profit des plus grosses et dans une mousse la dispersion de la taille des bulles croît avec le vieillissement.

2.2.- METHODES D'ETUDE DU POUVOIR MOUSSANT.-

Les méthodes d'études du pouvoir moussant sont excessivement nombreuses. Elles diffèrent tant par l'appareillage utilisé pour la formation de la mousse que par les mesures effectuées et les valeurs prises en considération.

Divers auteurs ont fait périodiquement le point sur ce sujet et parmi eux il est possible de citer : BIKERMAN (72)
Sidney ROSS (73), KAUFMANN (74) et SHANSKY (75).

2.2.1.-DESCRIPTION DES METHODES.-

Seules les principales méthodes seront décrites dans ce chapitre.

Une des plus anciennes est celle de ARBUZOV et GREBENSHCHIKOV (76) qui consiste à faire passer goutte à goutte au moyen du vide 10 ml de solution à travers une membrane poreuse. Lorsque toute la solution a traversé la membrane, le vide est brisé et le drainage de la mousse produite se fait alors à la pression atmosphérique.

Cette méthode est assez difficile à classer car elle fait appel à la fois à l'écoulement de la solution elle-même et à sa division forcée à travers une membrane poreuse, au cours de laquelle elle se charge d'air.

Les autres méthodes en revanche peuvent être classées assez facilement en méthodes par écoulement, par agitation, par dégagement gazeux, par secouage et avec enregistrement.

Méthodes par écoulement.-

La méthode la plus classique est celle de ROSS et MILES (77) dans laquelle 200 ml de solution s'écoulent goutte à goutte, à travers un orifice calibré, dans une colonne de verre de 90 cm de haut contenant 50 ml de la même solution.

Cette technique qui fait l'objet de critiques de la part de SISLEY et LOURY (78) a été normalisée aux ETATS UNIS (79).

L'AFNOR (80) propose une méthode reposant sur le même principe mais dans laquelle la mousse n'est pas préservée comme précédemment de l'évaporation éventuelle. Cette technique qui figure parmi celles que j'ai utilisées sera détaillée ultérieurement.

REICH (81) décrit un appareil assez complexe provoquant la chute d'une solution dans un cylindre gradué, le liquide est agité, chauffé et recyclé.

KELLY et BORZA (82) utilisent une méthode consistant à élever la solution à une certaine hauteur à l'aide du vide et à la laisser s'écouler à son niveau primitif par gravité, cette action intermittente peut être prolongée indéfiniment.

Méthodes par agitation.-

Deux types d'agitation peuvent être envisagés soit une agitation alternative verticale à l'aide d'un agitateur constitué d'un disque perforé, soit une agitation rotative provoquée par un agitateur de forme variable tournant dans un plan horizontal.

Dans le premier groupe il faut citer l'appareil de LEENERTS et MYERS (83), celui de COLSON (84) qui est utilisé par MACHEMER et HEINZ (85) après légère modification et mécanisation, enfin celui de SCHLACHTER et DIERKES (86). Tous ces appareils diffèrent par la taille et la forme du récipient, le volume de solution, la taille et le nombre de perforations de l'agitateur, le rythme et l'intensité d'agitation et quelques détails comme la présence d'un tamis cylindrique vertical qui contribue à la formation de la mousse.

Dans le second type d'appareils figure le très ancien système de PRESTON et RICHARDSON (56). Les appareils de WEEKS (87) de SISLEY et LOURY (78), de KAERTKEMEYER (88) et de SPANGLER (89) qui sont plus récents ne diffèrent que par la forme de l'agitateur, son mode de fixation et sa vitesse de rotation.

Méthodes par dégagement gazeux.-

FOULK et MILLER (49) préconisent un appareil de mesure dynamique dans lequel la formation de la mousse est assurée par insufflation d'air à travers une paroi poreuse à la base d'une colonne du liquide. Cette méthode est reprise par BIKERMAN (72) et PANKHURST (51).

KAUFMANN (74) décrit un " vibro-mousseur " qui permet de disperser des bulles de gaz dans le liquide au moyen d'une " cloche " filtrante et vibrante reliée à un capillaire vertical.

Une méthode voisine a été normalisée en France (90) et aux Etats-Unis (91) pour la détermination des caractéristiques de moussage des huiles de graissage.

OSTWALD, SIEHR et MISCHKE (92) (93) procèdent également à une détermination dynamique de la mousse en faisant passer des bulles de taille connue à travers un liquide.

Ces méthodes font l'objet de critiques (73) car le volume de mousse formé est essentiellement lié au volume de gaz mis en jeu, ce qui rend impossible la comparaison des produits très moussants.

Méthodes par secouage.-

Le type en est ma méthode de PEPER (94) qui consiste à secouer 50 ml de solution dans un récipient cylindrique gradué de 250 ml. Elle dérive de celle de MOLTENI (95) qui précise qu'il s'agit d'une agitation verticale.

Il semble que des réserves puissent être faites quant à la reproductibilité de la méthode. Les résultats peuvent varier suivant les opérateurs.

Méthodes avec enregistrement.-

Il faut citer la méthode de OXE (96) qui combine l'action d'une machine à laver à la méthode de ROSS et MILES et suit, à l'aide d'une lampe à incandescence, le niveau supérieur de la mousse, les résultats amplifiés sont enregistrés sur oscilloscript.

2.2.- MESURES EFFECTUEES.-

Il faut distinguer deux types de déterminations : les méthodes statiques étudient la mousse après sa formation alors que les méthodes dynamiques prennent en considération la formation de la mousse.

2.1.- MESURES STATIQUES.-

Ce sont celles qui sont effectuées lorsque la mousse est formée (74)
Suivant les auteurs différentes valeurs sont prises en considération.

- Volume de mousse formée. Il peut être évalué en considérant le rapport $\frac{\text{volume de mousse}}{\text{volume initial}}$.

- Nombre de mousse. Il correspond au rapport :
 $\frac{\text{volume de mousse} + \text{volume de solution}}{\text{volume initial}}$.

- Volume de liquide transformé en mousse. Cette valeur permet de calculer le volume de mousse spécifique :
 $\frac{\text{volume de liquide transformé en mousse}}{\text{volume de mousse}}$.

- Variation du volume de mousse en fonction du temps. Cette mesure permet d'apprécier la stabilité de la mousse.

- Taux de drainage (75) (73) : $V = V_0 e^{-k t}$

V = volume de liquide dans la mousse au temps t ,

V_0 = volume de liquide dans la mousse au temps 0,

t = temps,

k = constante caractéristique du liquide.

2.2.2.2.- MESURES DYNAMIQUES.-

Elles sont effectuées au cours de la formation de la mousse et sont prises en considération notamment dans les méthodes par dégagement gazeux.

- Formation spécifique de mousse. Cette valeur représente le volume de mousse qui se forme en fonction du temps de mise en mousse (74).

- Durée de vie d'une bulle de mousse (76) : $v \cdot t / V = f$

v : volume de mousse

V : volume d'air forcé à travers les parois poreuses
en t secondes

f est indépendant de la vitesse de dégagement gazeux mais tend vers une limite quand la quantité de liquide croît: f est le temps de vie d'une bulle. Si la vitesse linéaire de l'air dans la mousse est u et l'épaisseur de mousse h , ce temps est h/u .

D'autre part $u = V / t \cdot Q$, Q étant la surface de la section du tube de mesure et $h = v / Q$ d'où :

$$h / u = v \cdot t / V = f.$$

2.3.- FACTEURS INTERVENANT SUR LA FORMATION ET LA STABILITE DES MOUSSES.-

Les principaux facteurs sont l'appareillage utilisé pour la formation de la mousse, le milieu employé (concentration, pH, dureté de l'eau, souillures éventuelles) et la nature du produit.

2.3.1.- INFLUENCE DE L'APPAREILLAGE.-

Les essais réalisés par MACHEMER et coll. (97) sur des alkyl sulfates et sulfonates ainsi que sur des alkyl-aryl sulfonates, conduisent à la conclusion que les quantités de mousse produites varient d'une méthode à l'autre mais que le classement des produits selon leur pouvoir moussant reste le même quel que soit le type d'appareil employé pour obtenir la mousse.

2.3.2.-INFLUENCE DE LA CONCENTRATION.-

Les travaux de FOULK et MILLER (49) montrent l'importance de la concentration en produit moussant. PANKHURST (51), indique que la quantité de mousse formée est maximale pour la concentration correspondant à un changement brutal de la valeur de la tension superficielle.

2.3.3.- INFLUENCE DU pH.-

L'influence du p H sur la stabilité de la mousse a été étudiée notamment par MILES et ROSS (98). Les expériences ont été faites sur des solutions de différents savons de sodium.

2.3.4.- INFLUENCE DE LA DURETE DE L'EAU.-

De nombreux auteurs notamment LEENERTS (83), SANDERS (99) et BARNETT (100), ont étudié l'influence de la dureté de l'eau et celle de la présence des ions calcium et magnésium, mais les résultats sont difficilement généralisables. Seule la mousse obtenue à partir de solutions de savons est toujours affectée par ces ions car il y a formation de savons insolubles (89) et (101).

Selon MILES et ROSS (102) le chlorure de calcium ajouté à une solution de lauryl sulfate de sodium à 46 ° C augmente son pouvoir moussant alors que celui-ci est considérablement diminué par le laurate de calcium.

2.3.5.- INFLUENCE DES ELECTROLYTES.-

CAMP et DURHAM (103) ajoutant divers électrolytes à une solution de laurate de sodium notent l'importance de la taille et de la concentration des cations sur la stabilité de la mousse.

2.3.6.- INFLUENCE DES SOUILLURES.-

Cette influence est particulièrement importante pour les études concernant les shampoings ou les détergents ménagers. Ceci a conduit divers auteurs à mettre au point des formules de sébum synthétique (83) et (89) ou de poussières (87).

2.3.7.- INFLUENCE DE LA NATURE DU PRODUIT MOUSSANT.-

Les expériences ont été faites sur des produits très variés et sont difficiles à interpréter. Des travaux de MATSON (104) (105) il est possible de retenir que les sulfates d'alcools gras donnant de meilleurs résultats sont ceux dont les chaînes sont en C 14 et C 16. En ce qui concerne les sulfates d'éthers d'alcools la stabilité est plus grande pour ceux dont l'alcool est en C 12 puis en C 14. En outre une diminution de la teneur en oxyde d'éthylène améliore la stabilité de la mousse. Enfin dans le cas des alcools oxyéthylénés il semble que le poids moléculaire soit plus important que la concentration en oxyde d'éthylène; dans le cas de mélanges c'est la moyenne des poids moléculaires et la moyenne des concentrations en oxyde d'éthylène qu'il faut considérer, les meilleurs résultats correspondent aux chaînes en C₁₀.

SCHICK et BEYER (106) travaillant sur des alcools et des phénols oxyéthylénés trouvent que la formation et la stabilité de la mousse dans chaque série passe par un maximum pour un H L B donné. Celui-ci correspond à un drainage minimal et à la plus grande résistance du film à la rupture.

SHINODA et coll. (107) étudiant divers éthers non polyoxyéthylénés constatent que la stabilité de la mousse croît avec la taille de la partie hydrophile et qu'elle est probablement liée au H L B de la molécule. SANDERS (108) et (109) en revanche travaillant avec des éthers polyoxyéthylénés sur les mousses d'aérosols trouve que ceux de bas H L B conduisent aux mousses les plus stables. Il pense que les autres restent dissous dans la phase aqueuse sans se concentrer à l'interface.

FINEMAN et coll. (110) comparent les propriétés moussantes de surfactifs non ioniques (O P E) à leur solubilité caractérisée par le " cloud point " ou point de trouble qui correspond à la température à laquelle une solution aqueuse d'un surfactif non ionique oxyéthyléné se sépare en deux phases. Cette séparation est due à une faible liaison entre les atomes d'oxygène des groupes oxyde d'éthylène et les molécules d'eau, qui se trouve rompue par élévation de température, le produit devenant insoluble. Les produits dont le point de trouble est en dessous de la température de l'essai ne donnent que peu de mousse et inversement.

Enfin MAYHEW (111) et CROOK (112) ont comparé le pouvoir moussant de surfactifs polyoxyéthylénés purs contenant un nombre bien déterminé de groupements oxyde d'éthylène à celui des surfactifs commerciaux correspondant, dont le nombre de groupements oxyde d'éthylène a une distribution normale. Selon les deux auteurs les produits purs donnent une mousse plus importante mais dont la stabilité est plus faible.

TRAVAUX PERSONNELS

Comme il a été dit précédemment, le travail décrit dans ce chapitre s'est déroulé en deux temps principaux :

- Détermination du pouvoir moussant des surfactifs en milieu aqueux.

La mesure a été effectuée sur tous les surfactifs étudiés dans les chapitres précédents : éthers de polyoxyéthylène-glycols (BRIJS), esters de polyoxyéthylène-glycols (MYRJS) et esters de sorbitanne (SPANS et TWEENS).

Afin d'obtenir des résultats plus significatifs deux méthodes ont été utilisées l'une, faisant appel pour la formation de la mousse, à l'écoulement de la solution l'autre, à un dégagement gazeux.

- Détermination du pouvoir moussant des mêmes surfactifs dans des comprimés effervescents destinés à la voie gynécologique.

Cette seconde partie du travail a comporté d'une part des essais in vitro et d'autre part des essais in vivo. L'étude in vivo a été réalisée selon un procédé classique (113) (114) à l'aide de substances radioopaques (sulfate de baryum) en utilisant la chienne comme animal d'expérience.

1.1.- METHODE PAR ECOULEMENT DE LA SOLUTION.-

1.1.1.- DESCRIPTION DE LA METHODE.-

La détermination a été faite en utilisant un mode opératoire voisin de celui préconisé par l'AFNOR (78) qui consiste à mesurer le volume de mousse obtenu après la chute d'une hauteur de 450 mm, de 500 ml d'une solution de tensio-actif sur une surface liquide de la même solution.

L'appareil comporte, (figure 80) :

- Une ampoule à décanter d'un litre de capacité, constituée d'un réservoir piriforme surmontant un tube d'environ 200 mm de long muni à sa partie inférieure d'un robinet. L'ampoule présente à 150 mm au-dessus de l'axe du robinet un trait correspondant à la limite inférieure d'écoulement du liquide de l'essai. L'extrémité inférieure du tube est coupée selon un plan rigoureusement perpendiculaire à son axe, à 40 mm au-dessous de l'axe du robinet. Le robinet est moulé et non soufflé, le chas étant de diamètre suffisant pour ne pas freiner l'écoulement de la solution (minimum 3 mm).
- Une éprouvette de un litre de capacité graduée de 10 ml en 10 ml.
- Un support vertical qui permet la fixation de l'ampoule et de l'éprouvette.

- Un tube de mesure en acier inoxydable de 70 mm de longueur, de $1,9 \text{ mm} \pm 0,02 \text{ mm}$ de diamètre intérieur et ayant des parois de 0,3 mm d'épaisseur; les extrémités de ce tube doivent être coupées selon un plan rigoureusement perpendiculaire à son axe.

Le tube de mesure est fixé à force dans un tube de montage de 5 à 10 mm de longueur dont le diamètre intérieur est égal au diamètre extérieur du tube de mesure et dont le diamètre extérieur est égal à celui de la partie inférieure du tube en verre de l'ampoule à décanter. Les extrémités supérieures du tube de mesure et du tube de montage doivent être dans un même plan. La fixation du tube de montage est obtenue à l'aide d'un morceau de tube en caoutchouc épais (type tube à vide) l'extrémité supérieure du tube de montage étant jointive à la partie inférieure du tube en verre.

La verrerie doit être parfaitement propre et pour cela elle peut être laissée plusieurs heures en contact avec du mélange sulfo-chromique. Elle peut également être nettoyée à l'aide de white spirit et d'acétone, ce second mode de nettoyage étant plus rapide que le précédent. Dans tous les cas la verrerie est rincée à l'eau déminéralisée puis avec une petite quantité de la solution à étudier.

Pour les mesures, l'appareil est monté dans un local à l'abri des courants d'air. 50 ml de la solution ou de la suspension de surfactif sont introduits dans l'éprouvette en faisant glisser le liquide le long des parois afin qu'aucune mousse ne se forme à la surface.

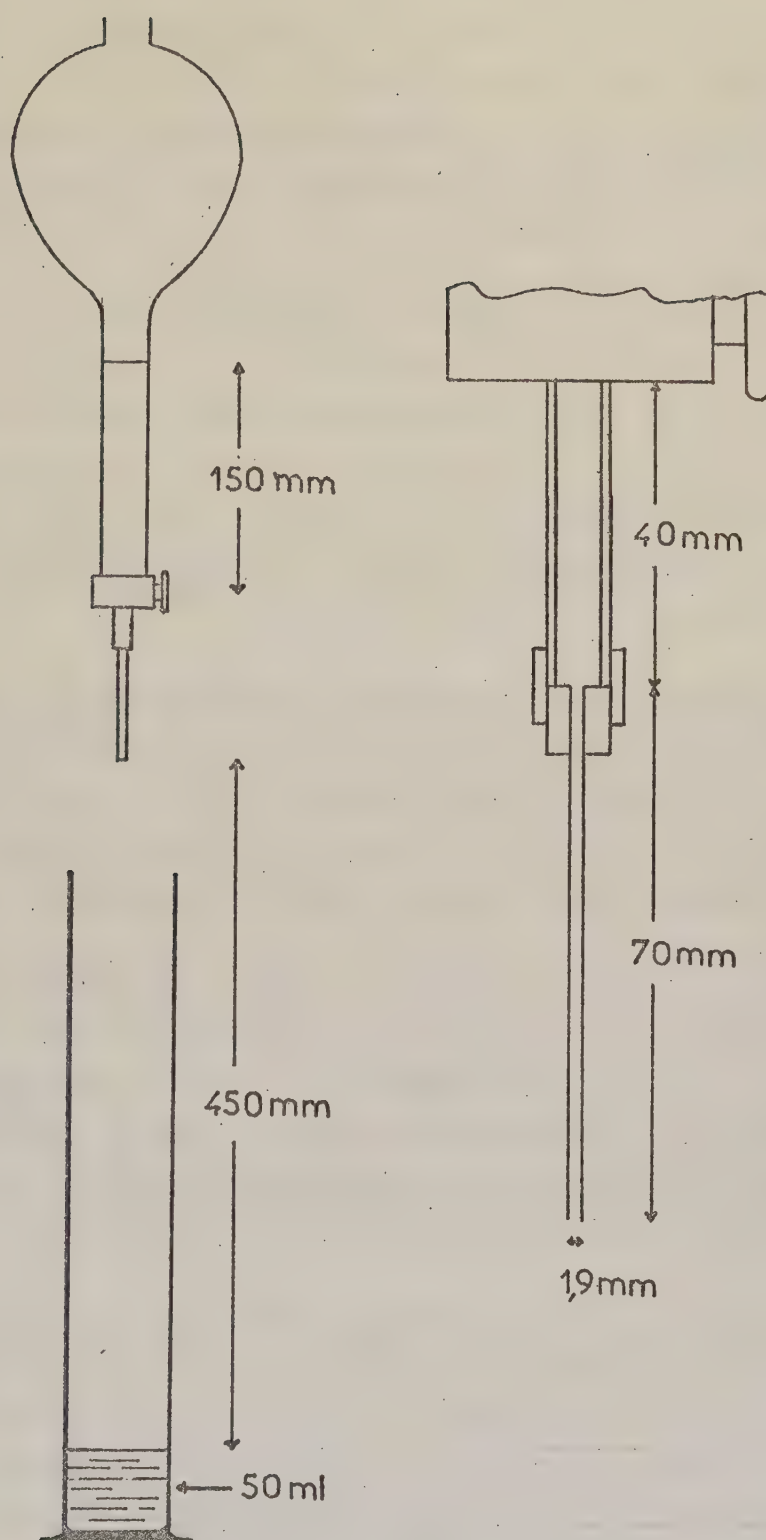


Figure 80. - Schéma de l'appareil de mesure du pouvoir moussant selon la norme AFNOR. (78)

Une partie du liquide d'essai est ensuite introduite dans l'ampoule à décanter jusqu'au trait de 150 mm de manière à éviter la présence, dans le chas du robinet, de bulles d'air qui rendraient l'écoulement irrégulier. Pour cela la partie inférieure du tube de mesure est plongée dans du liquide d'essai et celui-ci est aspiré à l'aide d'un système approprié adapté à la partie supérieure de l'ampoule.

Le reste des 500 ml de liquide nécessaires à l'essai est alors versé dans l'ampoule à décanter à l'aide d'un entonnoir spécial dont la tige est courbée. De cette façon l'extrémité est appuyée sur la paroi intérieure de l'ampoule à décanter et la formation de mousse est évitée.

Lors des mesures, la solution doit s'écouler en une seule fois jusqu'à ce que son niveau atteigne le trait de 150 mm. Le temps d'écoulement est noté et toute mesure dont le temps d'écoulement s'écarte de plus de 5 % de la moyenne arithmétique des temps relevés doit être annulée car un temps anormalement long est le signe de la présence d'une bulle d'air dans le tube de mesure ou le robinet. Le volume de mousse formé est mesuré trente secondes, trois minutes et cinq minutes après arrêt de l'écoulement. Si la partie supérieure de la mousse présente une dépression en son centre, la valeur retenue est la moyenne arithmétique des lectures correspondant au centre et aux bords.

1.1.2.- RESULTATS OBTENUS.-

Les résultats sont inscrits dans le tableau LIX et plusieurs remarques peuvent être faites.

- Le groupe des BRIJS (esthers de polyoxyéthylène-glycols (figure 81), est celui qui renferme les surfactifs dont le pouvoir moussant est le plus élevé.

A l'intérieur du groupe il apparaît nettement que le nombre de groupement oxyde d'éthylène et la longueur de la chaîne lipophile ont chacun leur importance.

Les produits pauvres en oxyde d'éthylène: 2 ou 4 groupements (BRIJS 30, 52, 72 et 92) ne produisent qu'une mousse assez faible. Ceux à 10 groupements (BRIJS 56, 76, 96) et surtout ceux à 20 groupements oxyde d'éthylène (BRIJS 58, 78 et 98) fournissent au contraire une mousse importante.

La nature de l'alcool étherifié semble essentielle. Avec 10 groupements oxyde d'éthylène la mousse augmente lorsqu'on passe de l'alcool cétylique (BRIJ 56) à l'alcool stéarylique (BRIJ 76) et à l'alcool oléilyque (BRIJ 96). Au total le produit qui donne la mousse la plus abondante est le BRIJ 35 (alcool laurylique à 23 groupements oxyde d'éthylène).

- Dans le groupe des MYRJS(stéarates de polyoxyéthylène-glycols) (figure 82), le pouvoir moussant est maximal pour le MYRJ 49 (20 groupements oxyde d'éthylène). Au delà après une certaine diminution il se stabilise pour les MYRJS 51, 52 et 53 (ayant respectivement 30, 40 et 50 groupements oxyde d'éthylène) puis il devient plus faible pour le MYRJ 59 (100 groupements oxyde d'éthylène).

Produit	Temps d'écoulement en mn et s.	Volume de mousse en ml après		
		30 s	3 mn	5 mn
BRIJ 30	2.45	70	68	63
BRIJ 35	2.45	250	218	207
BRIJ 52	2.42	53	53	52
BRIJ 56	2.44	98	88	87
BRIJ 58	2.47	205	182	177
BRIJ 72	2.45	55	50	45
BRIJ 76	2.47	166	157	152
BRIJ 78	2.44	173	163	157
BRIJ 92	2.47	25	22	22
BRIJ 96	2.45	222	208	205
BRIJ 98	2.44	222	210	202
MYRJ 45	2.45	53	48	43
MYRJ 49	2.45	162	145	138
MYRJ 51	2.45	132	117	112
MYRJ 52	2.43	122	110	102
MYRJ 53	2.45	135	122	113
MYRJ 59	2.45	93	82	77
SPAN 20	2.47	35	35	35
SPAN 40	2.45	45	45	45
SPAN 60	2.45	20	15	15
SPAN 65	2.45	0	0	0
SPAN 80	2.44	25	25	25
SPAN 85	2.45	0	0	0
TWEEN 20	2.46	180	150	140
TWEEN 21	2.48	77	68	67
TWEEN 40	2.45	128	120	118
TWEEN 60	2.44	135	123	120
TWEEN 61	2.46	57	55	55
TWEEN 65	2.47	57	57	57
TWEEN 80	2.46	155	145	140
TWEEN 81	2.46	23	18	18
TWEEN 85	2.48	43	38	38

Tableau LIX.- Pouvoir moussant des surfactifs non ioniques déterminé déterminé par une méthode d'écoulement.

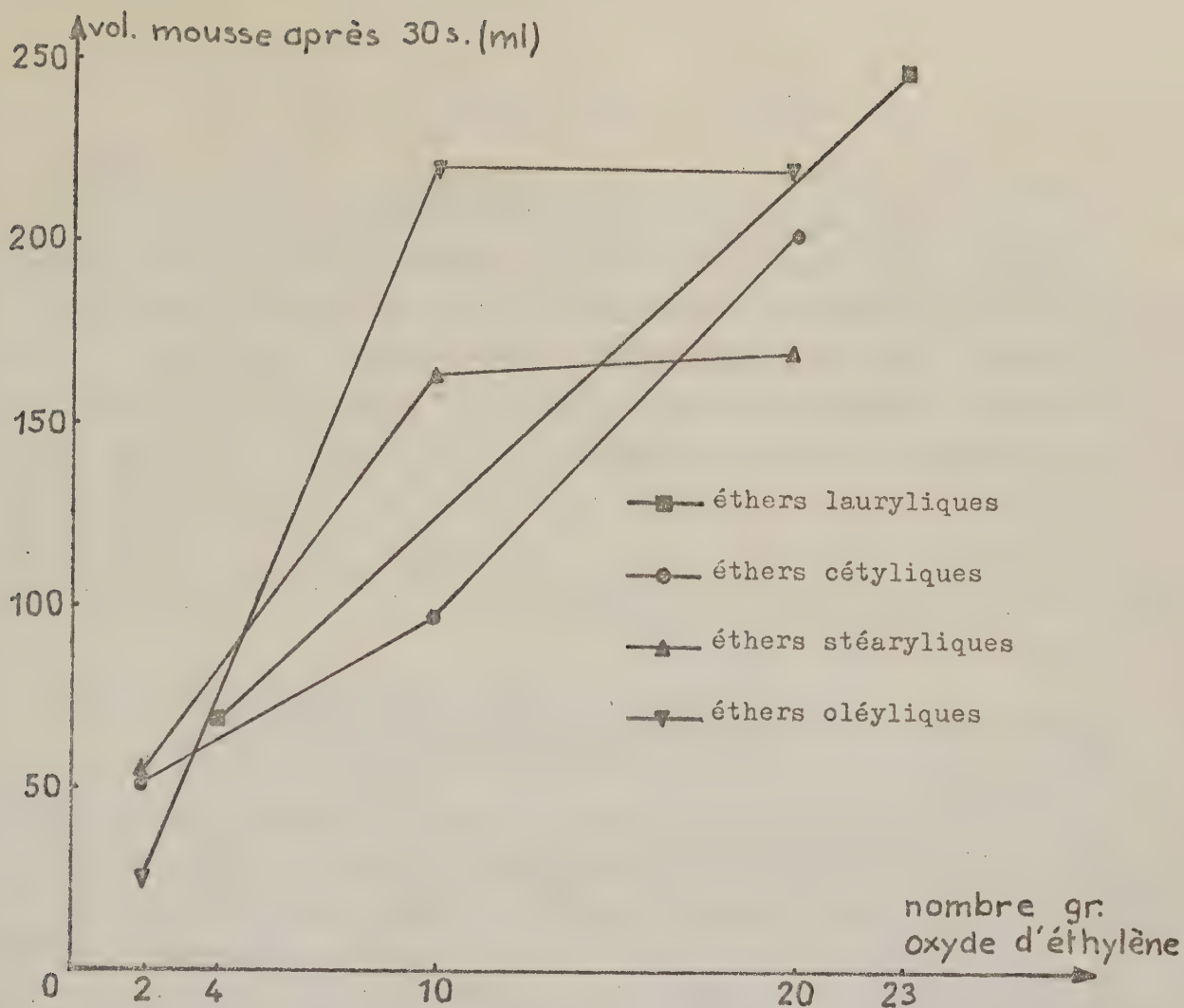


Figure 81.- Pouvoir moussant des BRIJS selon la méthode par écoulement, en fonction du nombre de groupements oxyde d'éthylène.

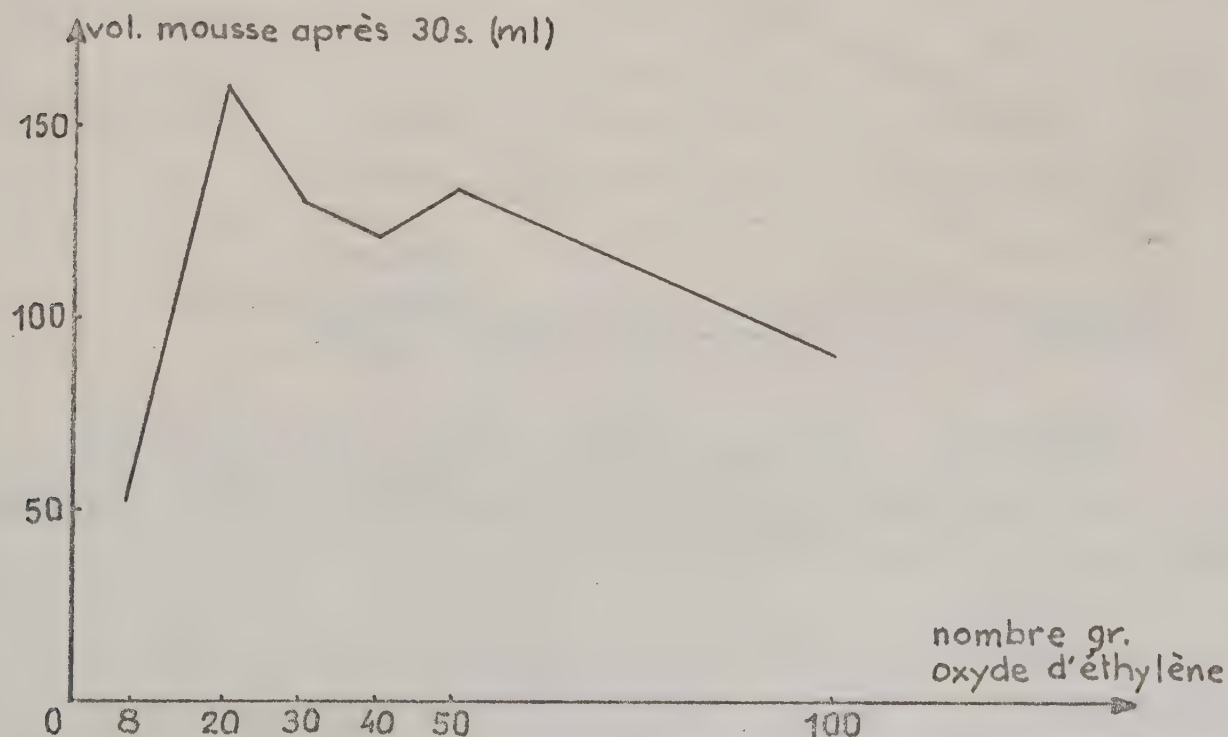


Figure 82.- Pouvoir moussant des MYRJS selon la méthode par écoulement, en fonction du nombre de groupements oxyde d'éthylène.

Pour le groupe des esters de sorbitanne : SPANS et TWEENS, le pouvoir moussant, excessivement faible pour les produits dépourvus d'oxyde d'éthylène (SPANS), croît progressivement pour les TWEENS en fonction du nombre de ces groupements, toutefois le pouvoir moussant n'est jamais très élevé. Ce sont le TWEEN 20 puis le TWEEN 80 (laurate et oléate) qui sont les plus actifs et il est intéressant de constater que ce sont les mêmes chaînes que dans le cas des BRIJS. Enfin les triesters, aussi bien dans la série des SPANS que dans celle des TWEENS moussent moins que les monoesters correspondants.

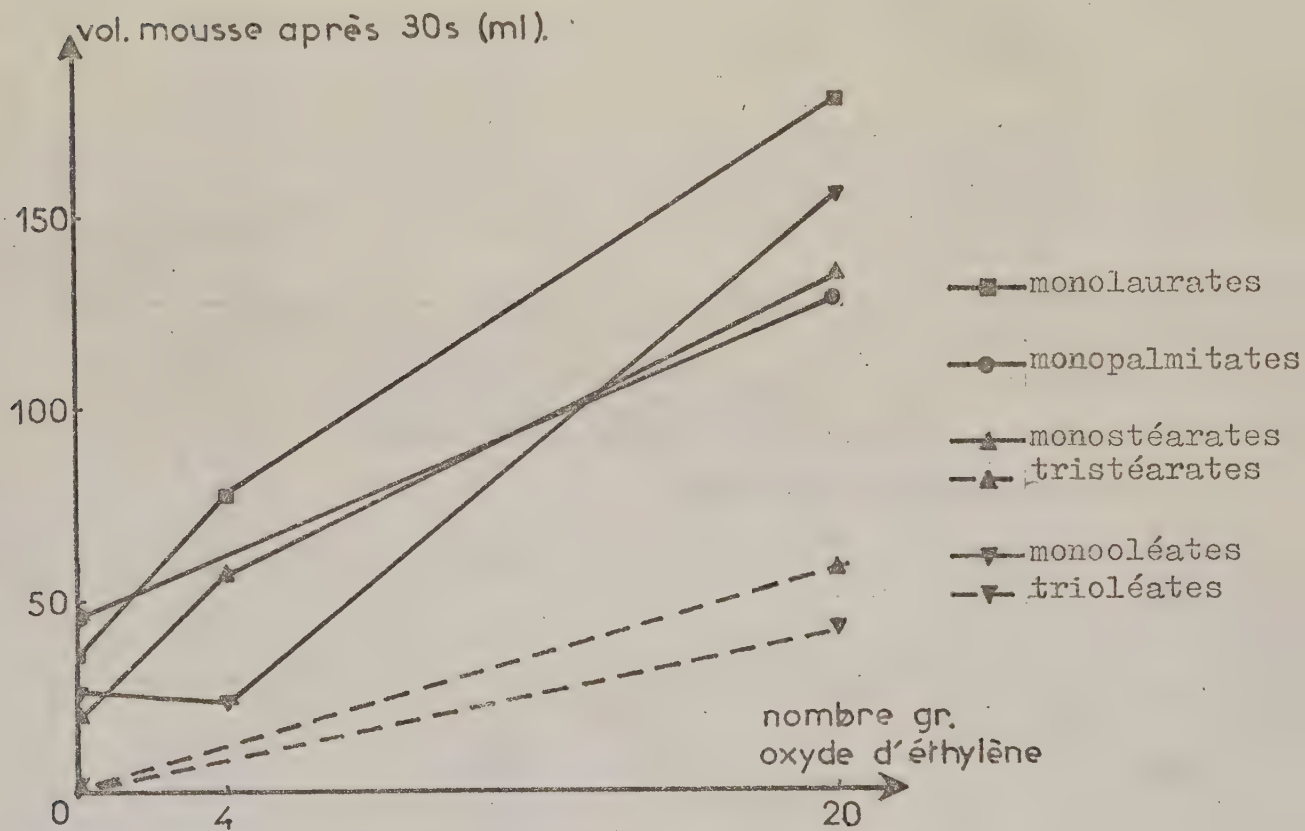


Figure 83.-

Pouvoir moussant des esters de sorbitame (SPANS et TWEENS) selon la méthode par écoulement en fonction du nombre de groupements oxyde d'éthylène.

1.2.- METHODE PAR DEGAGEMENT GAZEUX AU SEIN DE LA SOLUTION.-

La méthode précédente, fondée sur l'écoulement de la solution, est très éloignée de ce qui se produit dans le cas d'un comprimé moussant où la formation de mousse est assurée par la présence d'un mélange effervescent. Lorsque le comprimé est mis en contact avec de l'eau, l'acide réagit sur le bicarbonate de sodium et, c'est le dégagement de gaz carbonique qui entraîne la formation de mousse.

Sur ce point les méthodes par dégagement gazeux sont plus proches des conditions correspondant aux comprimés.

1.2.1.- DESCRIPTION DE LA METHODE UTILISEE.-

La détermination a été faite selon un protocole proche de celui décrit par les normes française (88) et américaine (89) concernant le pouvoir moussant des huiles de graissage.

L'appareil schématisé sur la figure 84, est constitué par une éprouvette de 1 l de capacité graduée de 10 ml en 10 ml et fermée par un bouchon de caoutchouc. Au travers de ce dernier passe un tube plongeur en laiton qui maintient à quelques millimètres du fond de l'éprouvette une boule poreuse en alundum ME 46 239, grain fin. Le tube plongeur est relié à une arrivée de gaz carbonique par l'intermédiaire d'un débitmètre à capillaire.

Le débit du gaz qui correspond à une différence du niveau de l'eau dans le débitmètre de 5 cm, est de :

$$5 \times 0,11 \times 1,25 = 6,875 \text{ l/h}$$

0,11 : constante d'étalonnage du capillaire pour l'air

1,25 : rapport des viscosités de l'air et du gaz carbonique.

Pour les mesures, 190 ml de solution ou de dispersion de surfactifs sont introduits dans l'éprouvette et le dégagement de gaz carbonique est poursuivi pendant 5 minutes, ce qui équivaut à un volume de gaz de 570 ml.

Deux valeurs sont prises en considération. Il est tenu compte d'abord du volume de mousse observé immédiatement après la fin du dégagement gazeux. Ce volume pour les produits " moussant bien " est égal ou du moins fortement conditionné par le volume total de gaz mis en jeu celui-ci n'ayant pu être mesuré avec précision, seuls, sont pris en considération dans ce travail les écarts présentant une importance suffisante. Il est tenu compte d'autre part du volume de mousse encore présent après 10 minutes de repos. Cette valeur qui permet d'apprécier la stabilité de la mousse est exprimée en pourcentage par rapport à la mousse initiale.

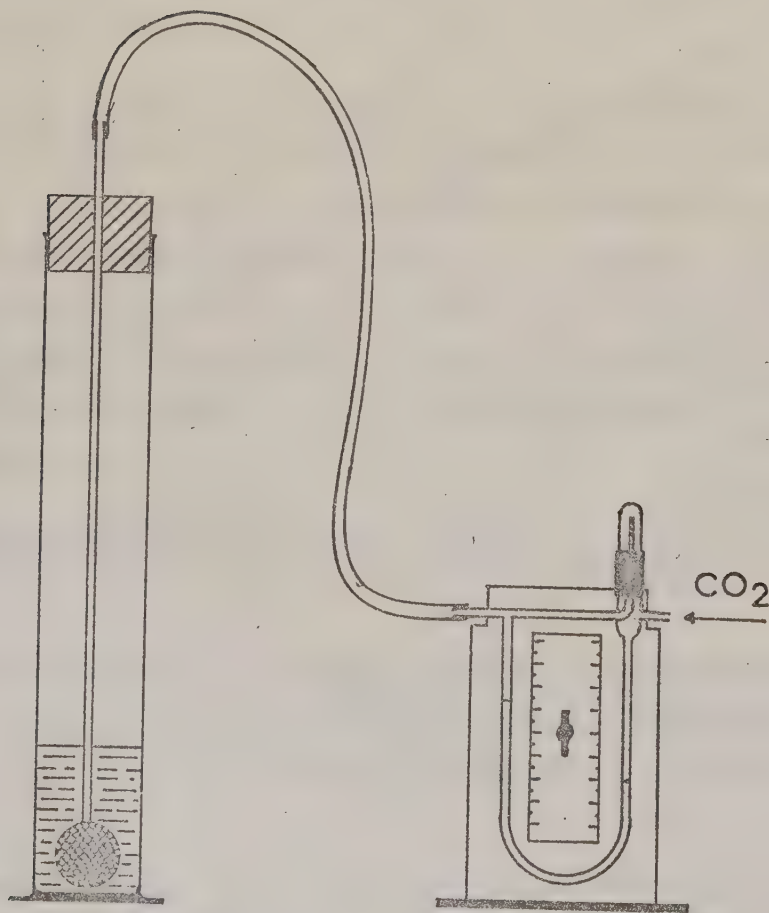


Figure 84.-

Appareil de moussage selon la méthode par dégagement gazeux.

1.2.2.- RESULTATS OBTENUS.-

Les résultats sont reproduits dans le tableau LX.

Dans le cas des BRIJS (éthers d'alcools à haut poids moléculaire et de polyoxyéthylène-glycols) la différence existant entre les résultats obtenus par cette méthode et la précédente est frappante. Ici ce sont, à l'intérieur de chaque série, et exception faite du BRIJ 92, les produits les plus pauvres en oxyde d'éthylène qui produisent les mousses les plus abondantes et les plus stables.

Les produits les plus actifs sont à cet égard les BRIJS 52 et 72 (éthers cétylique et stéarylique à 2 groupements oxyde d'éthylène par molécule). Il faut toutefois noter que la quantité de mousse formée n'est pas directement proportionnelle à la diminution de la concentration en oxyde d'éthylène.

La figure 85 montre qu'en dessous d'un certain taux d'oxyde d'éthylène l'abondance de la mousse produite reste sensiblement constante.

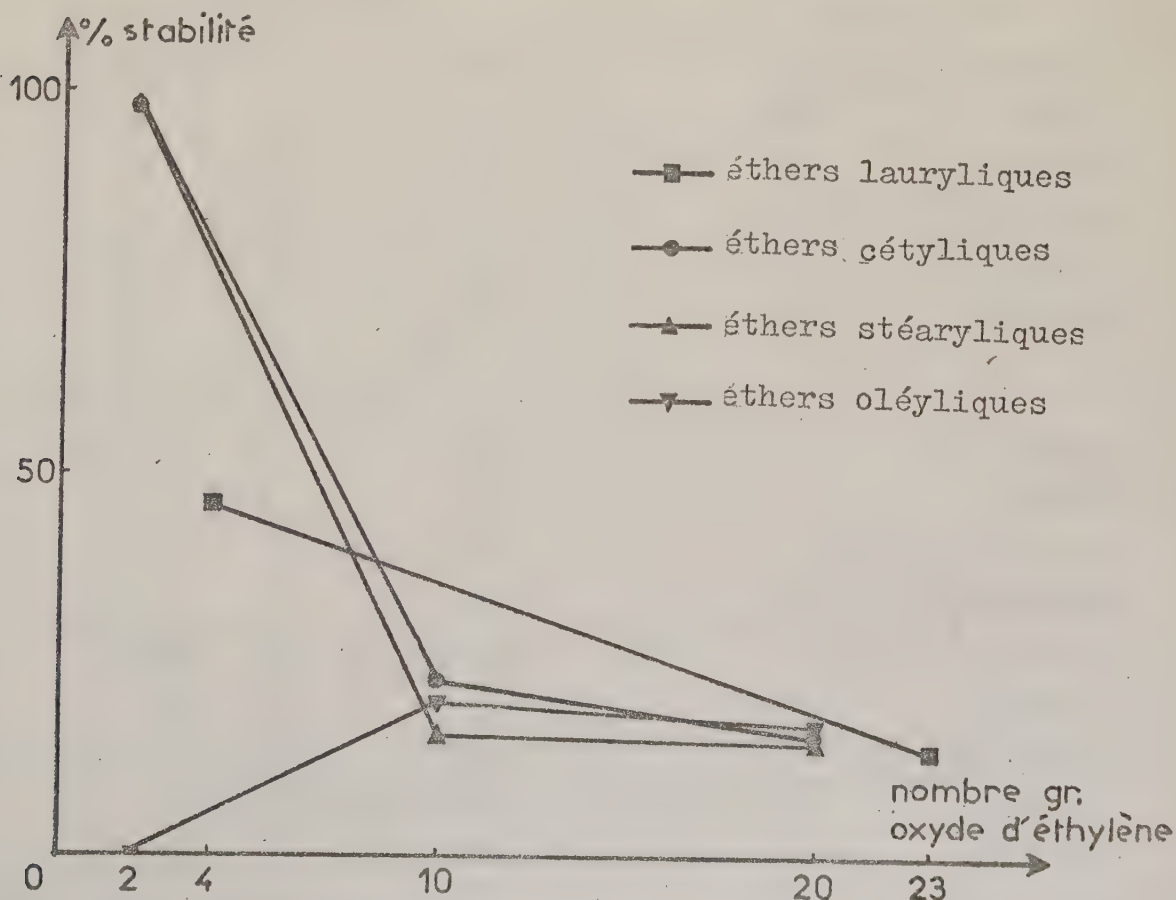


Figure 85.-

Pouvoir moussant des BRIJS (% de stabilité) selon la méthode par dégagement gazeux, en fonction du nombre de groupements oxyde d'éthylène.

Produit	Volume de mousse (en ml) après dégagement de CO ₂ 10 mn de repos		% de stabilité
BRIJ 30	325	150	46
BRIJ 35	305	45	14
BRIJ 52	475	465	98
BRIJ 56	365	85	23
BRIJ 58	305	50	16
BRIJ 72	525	515	98
BRIJ 76	285	45	16
BRIJ 78	340	50	15
BRIJ 92	40	0	0
BRIJ 96	295	60	20
BRIJ 98	295	50	17
MYRJ 45	350	50	14
MYRJ 49	215	25	11
MYRJ 51	260	30	11
MYRJ 52	280	30	10
MYRJ 53	290	35	12
MYRJ 59	345	50	14
SPAN 20	355	175	50
SPAN 40	560	555	99
SPAN 60	5	0	0
SPAN 65	0	0	0
SPAN 80	0	0	0
SPAN 85	0	0	0
TWEEN 20	290	40	14
TWEEN 21	295	55	19
TWEEN 40	305	40	13
TWEEN 60	435	130	30
TWEEN 61	530	495	93
TWEEN 65	430	225	52
TWEEN 80	345	55	16
TWEEN 81	55	0	0
TWEEN 85	265	40	15

Tableau IX.- Pouvoir moussant des surfactifs non ioniques
déterminé par une méthode par dégagement gazeux.

Dans le groupe des MYRJS (stéarates de polyoxyéthylène - glycols) aucun produit ne fournit de mousse très stable et pour la quantité de mousse formée les différences entre surfactifs sont peu importantes.

Les résultats diffèrent cependant nettement de ceux fournis par la méthode fondée sur l'écoulement de la solution. La courbe obtenue (figure 86) est pratiquement inversée par rapport à celle représentée dans la figure 82 . En utilisant un dégagement de CO_2 la mousse relativement importante pour le MYRJ 45 (8 groupements oxyde d'éthylène) diminue brutalement pour le MYRJ 49 (20 groupements oxyde d'éthylène) puis remonte progressivement ensuite.

Avec le MYRJ 59 (100 groupements oxyde d'éthylène) la quantité de mousse formée est sensiblement la même que celle fournie par le MYRJ 45.

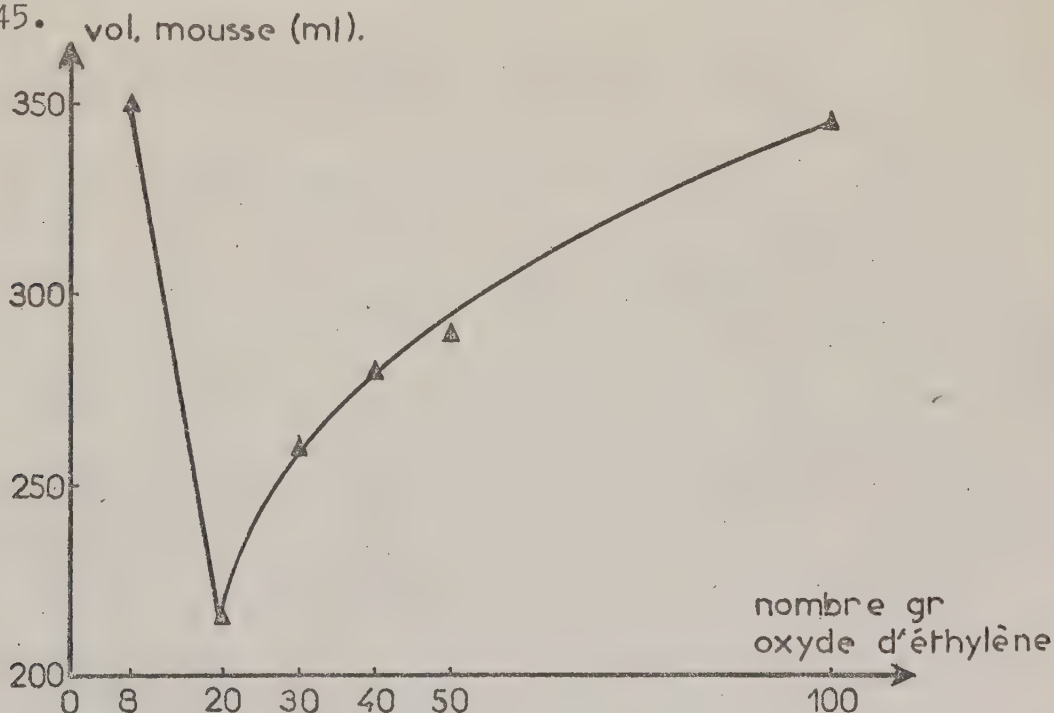


Figure 86.- Pouvoir moussant des MYRJS selon la méthode par dégagement gazeux, en fonction de nombre de groupements oxyde d'éthylène.

Dans le cas des esters de sorbitanne (SPANS et TWEENS)
les résultats sont assez disparates.

Les produits totalement dépourvus d'oxyde d'éthylène (SPANS) ont tendance à ne pas mousser ainsi qu'il était observé dans la méthode précédente. Une exception notable est celle du SPAN 40 qui pratiquement insoluble dans l'eau, fournit cependant une mousse très abondante et très stable. Pour les TWEENS (esters polyhydroxyéthylés), la série des stéarates (TWEENS 60, 61 et 65) est la plus active et c'est l'ester à 4 groupements oxyde d'éthylène (TWEEN 61) qui fournit la mousse la plus abondante et la plus stable.

2.- DETERMINATION DU POUVOIR MOUSSANT DES SUREACTIFS DANS LES COMPRIMES GYNECOLOGIQUES EFFERVESCENTS.-

2.1.- PARTIE EXPERIMENTALE.-

2.1.1.- FABRICATION DES COMPRIMES.-

Trois types de comprimés ont été préparés :

- pour l'étude in vitro : des comprimés effervescents de sulfanilamide
- pour l'étude in vivo : d'une part des comprimés effervescents et d'autre part des comprimés non effervescents de sulfate de baryum.

2.1.1.1.- COMPRIMES EFFERVESCENTS DE SULFANILAMIDE.-

2.1.1.1.1.- PREPARATION DES GRAINS.-

Deux grains sont préparés selon les formules suivantes :

- grain alcalin

sulfanilamide - - - - -	1000 g
bicarbonate de sodium - - - - -	500 g
empois d'amidon de pomme de terre à 10 % -	180 g

- grain acide

acide citrique pulvérisé - - - - -	500 g
empois d'amidon de pomme de terre à 10 % - -	20 g

Pour chacun des grains, le mélange des poudres et le mouillage sont faits dans un mélangeur HANAU, et la granulation est effectuée à l'aide d'un granulateur rotatif INDOLA. Le séchage est réalisé dans un séchoir AEROMATIC sans dépasser la température de 40° C. Les granulés sont broyés et tamisés comme dans les chapitres précédents et seuls les grains de granulométrie comprise entre 400 et 630 μ sont utilisés.

La technique consistant à introduire la totalité du sulfanilamide dans le seul grain alcalin a été choisie à la suite de divers essais au cours desquels il a été tenté de réaliser un grain acide renfermant du sulfanilamide. Toutes les expériences effectuées, tant avec l'acide (tartrique qu'avec l'acide citrique ont en effet toujours conduit à un grain jaunissant plus ou moins dès le séchage (même effectué à température relativement peu élevée), la couleur s'accroissant au cours de la conservation. L'addition de 1 p. 1000 de butylhydroxytoluène (B.H.T) ou même celle de butylhydroxytoluène et d'un synergiste (acide tétracémique) ne fait que ralentir l'apparition de la coloration.

Dans les conditions opératoires décrites, le grain acide obtenu est parfaitement blanc, la légère coloration jaune qui se développe lors de la conservation n'apparaît que lentement

2.1.1.1.2.- ADDITION DES SURFACTIFS.-

L'addition est faite comme précédemment dans une turbine à dragéifier. Les surfactifs sont ajoutés à chacun des deux grains (acide et alcalin) séparément sous forme de solution acétonique.

Ensuite les deux grains ainsi enrobés sont séchés puis ils sont mélangés dans les proportions suivantes :

- grain alcalin - - - - -	3 parties
- grain acide - - - - -	1 partie

Le mélange final contient ainsi :

- sulfanilamide - - - - -	2000 g
- bicarbonate de sodium - - - - -	1000 g
- acide citrique - - - - -	1000 g

2.1.1.1.3.- COMPRESSION.-

Le mélange des grains est comprimé à l'aide d'une machine KORSCH EKO munie de poinçons plats à chanfrein de 12 mm de diamètre, de façon à obtenir des comprimés de 0,5 g ayant une dureté de 1,5 kg (dureté STOKES). Cette dureté relativement faible a été choisie de façon à obtenir un temps de désagrégation court, eu égard aux conditions particulièrement difficiles dans lesquelles le délitement a lieu in vivo. Il faut en outre rappeler qu'avec un certain nombre de surfactifs en particulier les TWEENS, il est impossible d'obtenir une dureté plus importante.

2.1.1.2.-COMPRIMES EFFERVESCENTS RADIO-OPAQUES DE SULFATE DE BARYUM.-

Afin d'obtenir des images radiographiques nettes, il a été nécessaire pour l'étude in vivo de remplacer dans les comprimés précédents la totalité du sulfanilamide par du sulfate de baryum.

En dehors de ce changement de formule, les comprimés sont préparés de façon identique. Les comprimés obtenus pèsent 2-g, ils ont même diamètre et même dureté que ceux de sulfanilamide. Le poids relativement important des comprimés a été choisi de façon à augmenter la netteté des radiographies.

2.1.1.3.- COMPRIMES NON EFFERVESCENTS RADIO-OPAQUES DE SULFATE DE BARYUM

Les comprimés sont préparés selon le même mode opératoire et avec le même matériel que précédemment, la formule est :

- sulfate de baryum - - - - -	1000 g
- amidon de pomme de terre - - - - -	250 g
- empois d'amidon de pomme de terre à 10 % - - -	250 g

2.1.2.- DESCRIPTION DES ESSAIS.-

2.1.2.1.- DETERMINATION IN VITRO DU POUVOIR MOUSSANT DES COMPRIMES.-

Aucune étude systématique du pouvoir moussant de comprimés n'ayant jamais été faite il a été nécessaire de mettre au point une méthode de détermination.

Dans la technique choisie la production de mousse est assurée par les bulles de gaz carbonique fournies par les comprimés effervescents et les mesures effectuées sont des mesures cinétiques simples.

Il est tenu compte non seulement de la quantité de mousse formée et de sa stabilité, mais aussi de sa vitesse d'apparition qui est fonction de la dissolution du surfactif et en quelque sorte du délitement du comprimé.

En outre divers facteurs, notamment le pH et la présence de sels pouvant influencer sur la formation de la mousse, l'étude a été faite d'une part, dans de l'eau déminéralisée et, d'autre part, dans un milieu vaginal artificiel de pH identique au pH physiologique normal.

Le mode opératoire est le suivant : un comprimé est placé dans une éprouvette graduée de 25 ml contenant une faible quantité d'eau (3 ml) et la hauteur de mousse est ensuite mesurée toutes les trente secondes pendant six minutes. Au-delà, la stabilité est appréciée pendant trente minutes et même dans certains cas pendant

L'essai en milieu vaginal artificiel est pratiqué dans les mêmes conditions en utilisant un liquide, correspondant aux prescriptions du DAB 7. Il est préparé de la façon suivante : 3 g de lactate de calcium sont dissous dans 30 ml d'eau tiède auxquels sont ajoutés 1 ml d'acide lactique, la solution est complétée à 100 ml avec de l'eau; une telle solution a un pH compris entre 3,9 et 4,5.

Une première partie du travail réalisée exclusivement avec les BRIJS a consisté à choisir, pour cette catégorie de surfactifs, la concentration optimale à utiliser pour obtenir la meilleure mousse. Les concentrations étudiées ont été 0,25, 0,50 et 1 %.

Les autres surfactifs MYRJS, SPANS et TWEENS ont ensuite été comparés aux BRIJS, à la concentration choisie pour ces derniers.

2.1.2.2.- ETUDE IN VIVO DU DELITEMENT DES COMPRIMES ET DE LEUR REPARTITION

SUR LA MUQUEUSE VAGINALE.-

Les premiers essais ont été faits chez la lapine⁽¹⁾ mais l'anatomie particulière des organes sexuels de cet animal, en particulier la présence d'un très long vestibule, rendant délicate voie impossible l'insertion des comprimés au niveau du vagin il a été nécessaire de changer d'animal.

L'étude a finalement été faite chez la chienne⁽²⁾ dont l'anatomie est mieux adaptée : le vestibule très court étant suivi d'un vagin très long.

L'animal utilisé est une chienne adulte de 15 kg. Dans toutes les expériences elle est anesthésiée au mébubarbital (NEMBUTAL vétérinaire ND) par voie intrapéritonéale, à la dose de 25 mg /kg. Après anesthésie, l'animal étant maintenu en décubitus ventral les lèvres vulvaires sont écartées au moyen d'un spéculum et le comprimé radio-opaque est introduit dans le vagin à l'aide d'une pince, à une profondeur de 4 cm. Des radiographies sont prises toutes les dix minutes jusqu'à délitement complet du comprimé.

(1) La plus grande partie des essais préliminaires a été réalisée à la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris, grâce à l'obligeance de Monsieur le Professeur A. MANGEOT. Nous lui adressons nos vifs remerciements.

(2) Pour cette partie du travail, Monsieur le Docteur A. BELLIN a bien voulu mettre à notre disposition le service radiologie de l'hôpital BICHAT et nous tenons à l'en remercier. Nous remercions également Madame TREVET, Mademoiselle M. SOUCHARD, Messieurs J. CHARLOT et C. ROZE qui, à des titres divers nous ont aidés dans la réalisation des essais in vivo.

2.2.- RESULTATS ET DISCUSSION.-

2.2.1.- POUVOIR MOUSSANT DES SURFACTIFS DANS LES COMPRIMES IN VITRO

2.2.1.1.- POUVOIR MOUSSANT DES BRIJS.-

Les résultats inscrits dans le tableau LXI permettent de connaître l'influence des trois facteurs suivants :

- Le milieu d'essai = Comme il a été dit les déterminations ont été faites d'une part dans l'eau et d'autre part dans un milieu vaginal artificiel.
- La concentration du surfactif = Des expériences ont été faites avec 0,25, 0,50 et 1 % de chaque BRIJ.
- La structure du surfactif = Les produits examinés diffèrent par la nature de l'alcool et (ou) par le nombre de groupements oxyde d'éthylène fixé sur l'alcool.

2.2.1.1.1.- INFLUENCE DU MILIEU D'ESSAI.-

Il ressort des résultats que la nature du milieu n'a pratiquement aucune influence sur la mousse fournie par les comprimés renfermant les BRIJS. La quantité de mousse obtenue est sensiblement la même dans l'eau et dans le milieu vaginal artificiel.

Produit	Conc. %	Volume de mousse (ml) en fonction du temps (mn)											
		Milieu : eau						Milieu: vaginal					
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
BRIJ 30	1	9,5	14,5	19	<u>22</u>	<u>21,5</u>	18,5	11	15	19	<u>21,5</u>	<u>20</u>	17
	0,5	10,5	15,5	18,5	<u>19,5</u>	<u>20</u>	17,5	8	12,5	15	<u>16</u>	<u>17</u>	17
	0,25	11	20	<u>24,5</u>	<u>22</u>	19	16	14	21,5	<u>27</u>	<u>24</u>	20,5	18
BRIJ 35	1	12	12,5	12	<u>14</u>	<u>13</u>	11,5	11	13	13,5	<u>14,5</u>	<u>14</u>	13
	0,5	12	<u>18,5</u>	<u>20</u>	<u>18,5</u>	16	13,5	11	16,5	<u>20</u>	<u>19,5</u>	17	14,5
	0,25	<u>24</u>	<u>25</u>	22,5	18	13,5	10	20	<u>24</u>	<u>25,5</u>	23,5	20	15
BRIJ 52	1	10	12	14	15	15,5	16,5	9,5	11	12	13	14	15
	0,5	19	<u>27</u>	<u>33</u>	33	33	33	18	<u>27,5</u>	<u>33</u>	33	33	33
	0,25	<u>20,5</u>	<u>33</u>	33	33	33	33	<u>21</u>	<u>33</u>	33	33	33	33
BRIJ 56	1	11,5	16	20	<u>22</u>	<u>21</u>	19	10	14	17	<u>19,5</u>	<u>19,5</u>	18
	0,5	7	13	16,5	<u>19</u>	<u>21</u>	18	7	11,5	14	16,5	<u>18,5</u>	<u>17</u>
	0,25	16,5	<u>24</u>	<u>24</u>	21	18	15,5	18	<u>25</u>	<u>26,5</u>	24	21	17,5
BRIJ 58	1	14,5	<u>20</u>	<u>21</u>	18	15	12,5	15	<u>22</u>	<u>23</u>	21	18	15,5
	0,5	13	<u>18</u>	<u>19,5</u>	17,5	15,5	13	13,5	<u>20</u>	<u>22</u>	19	16,5	14
	0,25	13	14,5	15	-	-	-	14	14	9	-	-	-
BRIJ 72	1	8,5	10,5	11,5	12	12,5	13,5	8	9,5	10,5	11	11	11,5
	0,5	19	28	<u>28</u>	<u>28,5</u>	28,5	28,5	16	25,5	<u>27,5</u>	<u>28</u>	28	28
	0,25	<u>34</u>	34	34	34	34	34	<u>34</u>	34	34	34	34	34
BRIJ 76	1	13	<u>19,5</u>	<u>21</u>	19,5	17	15	12,5	17	<u>18,5</u>	<u>18</u>	16	13,5
	0,5	9,5	<u>15</u>	<u>18,5</u>	<u>19</u>	16,5	14	9	15	<u>19,5</u>	<u>22</u>	20,5	17,5
	0,25	<u>29</u>	<u>27</u>	22	18	15	12	<u>29</u>	<u>26,5</u>	22	19	16	13,5
BRIJ 78	1	13,5	<u>19,5</u>	<u>20,5</u>	17,5	15	12,5	13,5	19	<u>21</u>	<u>20</u>	18	15
	0,5	16,5	<u>22</u>	<u>22,5</u>	19,5	16,5	12,5	14	19	<u>22,5</u>	<u>22</u>	19,5	17
	0,25	23,5	<u>27</u>	<u>25</u>	20,5	18,5	15,5	22	<u>29,5</u>	<u>26,5</u>	23	19	15
BRIJ 92	1	10	15	<u>18</u>	<u>16</u>	9,5	8	9,5	<u>13</u>	<u>13</u>	7,5	3,5	3,5
	0,5	<u>13,5</u>	<u>14,5</u>	9	3,5	3,5	3,5	8,5	<u>11</u>	<u>10</u>	4	3,5	3,5
	0,25	<u>14</u>	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	<u>11</u>	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
BRIJ 96	1	6	7	<u>7</u>	<u>6,5</u>	6	5	6	<u>10</u>	<u>11</u>	9	7,5	5,5
	0,5	7,5	11,5	13	<u>13</u>	<u>14</u>	14	6,5	10	12,5	14	<u>15</u>	14,5
	0,25	12	17,5	<u>21</u>	<u>19,5</u>	16,5	14	10	15	<u>20</u>	<u>20</u>	18	15,5
BRIJ 98	1	12	17,5	<u>20</u>	<u>19</u>	16,5	13,5	11	15	<u>18</u>	<u>19</u>	17	14,5
	0,5	12	<u>17</u>	<u>18</u>	16,5	14,5	12,5	14,5	<u>19,5</u>	<u>21</u>	18,5	16	13
	0,25	20,5	<u>26</u>	<u>23</u>	20	17	14,5	20	<u>28</u>	<u>26</u>	22	20	16,5

Tableau LXI.- Comprimés moussants de sulfanilamide. Influence de la nature et de la concentration en BRIJS ainsi que du milieu d'essai sur la formation de mousse.

2.2.1.1.2.- INFLUENCE DE LA CONCENTRATION.-

Dans l'ensemble une diminution de la concentration en BRIJ entraîne une augmentation de la quantité de mousse formée. La différence parfois peu nette entre les concentrations 1 et 0,50 % devient très marquée entre 0,50 et 0,25 %. La figure 87 représente les résultats particulièrement significatifs obtenus avec des comprimés contenant du BRIJ 96

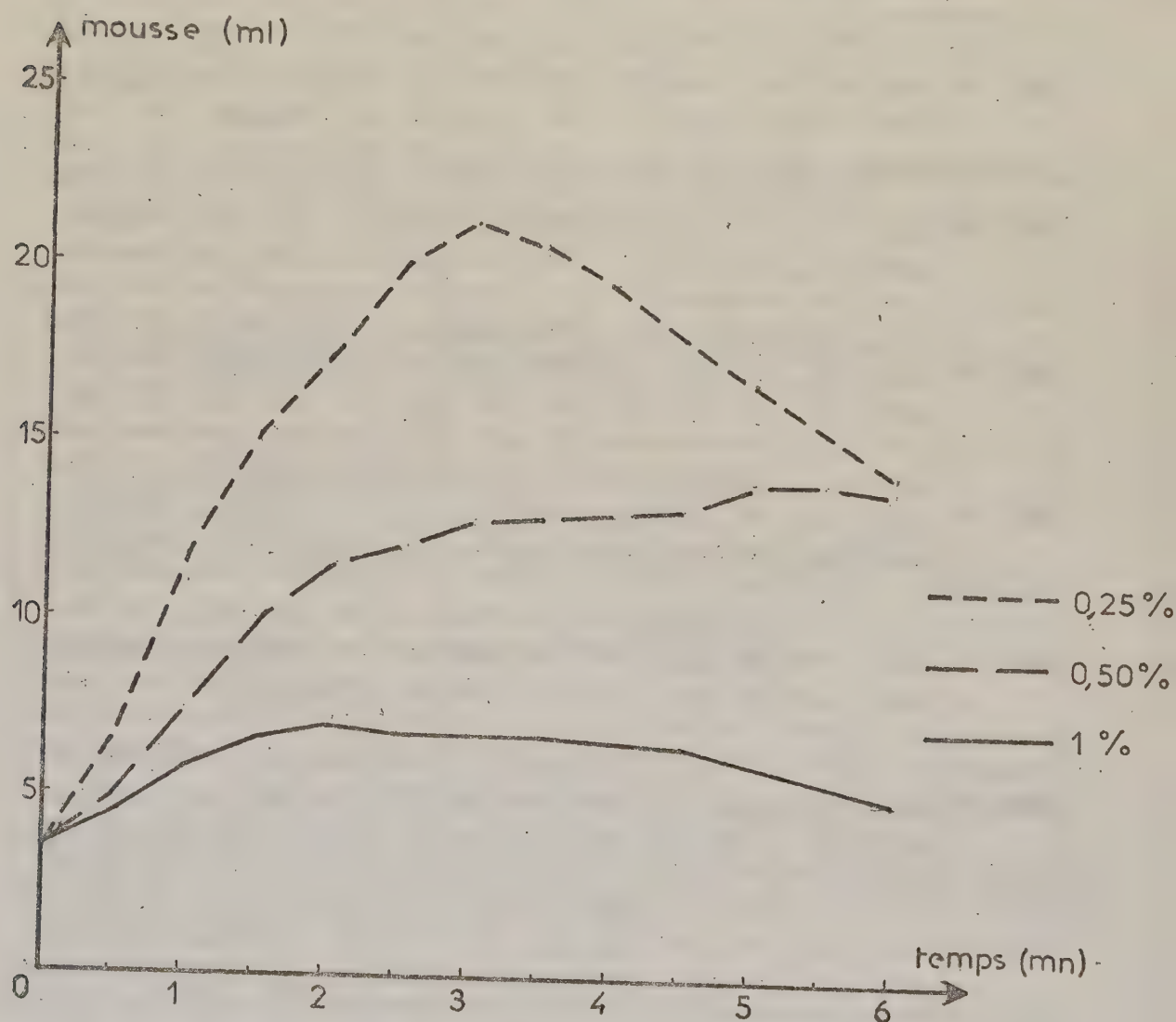


Figure 87.- Comprimés moussants de sulfanilamide. Influence de la concentration en BRIJ 96 sur la formation de la mousse.

D'une manière générale une diminution du taux de surfactif se traduit également par une accélération de la formation de la mousse (figure 88 : BRIJ 72).

Là encore la différence est plus nette entre les concentrations 0,50 et 0,25 % qu'entre 1 et 0,5 %.

Les effets de la concentration en surfactif peuvent s'expliquer au moins en partie par l'influence de cette dernière sur le temps de délitement des comprimés. Lorsque le taux de surfactif est réduit le temps de délitement est généralement plus court.

L'effervescence se produit plus vite et la mousse se forme plus rapidement. La vitesse de drainage ou de destruction de la mousse restant constante la quantité de mousse formée augmente.

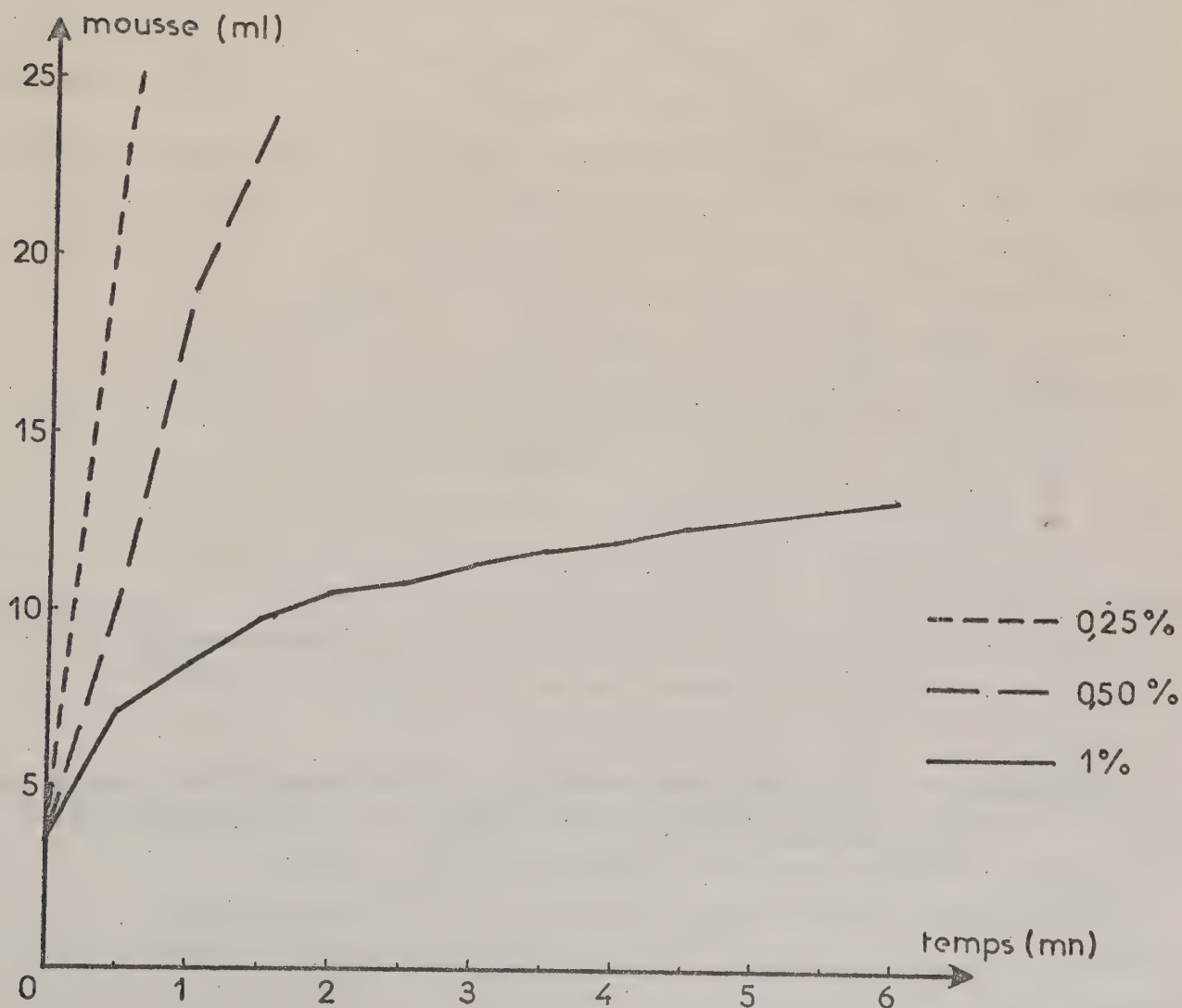


Figure 88.- Comprimés moussants de sulfanilamide. Influence de la concentration en BRIJ 72 sur la formation de mousse.

Il faut cependant noter (figure 89) l'exception du BRIJ 92. Dans le cas de ce surfactif la mousse formée particulièrement irrégulière devient plus stable quand la concentration en surfactif augmente.

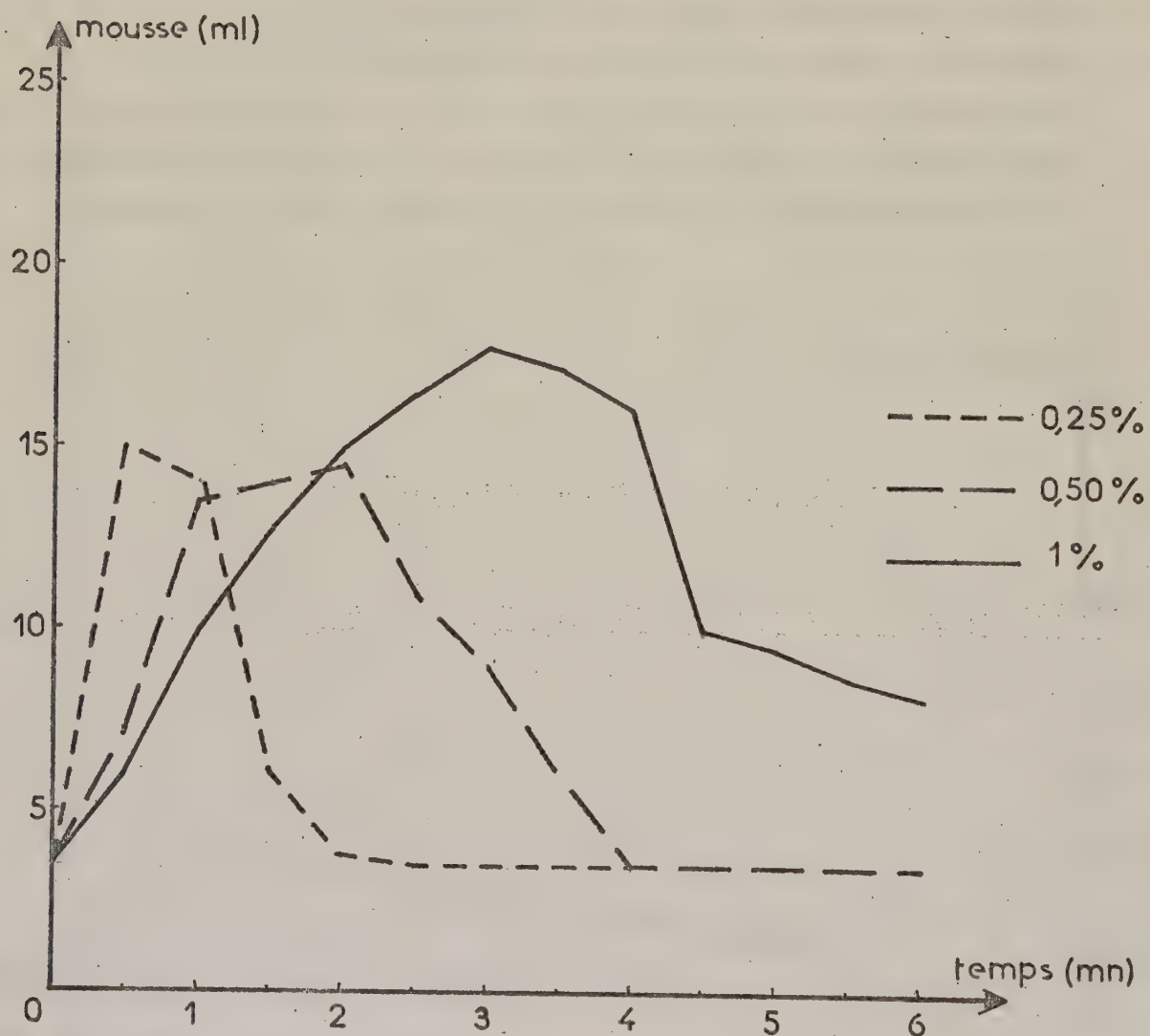


Figure 89.- Comprimés moussants de sulfanilamide. Influence de la concentration en BRIJ 92 sur la formation de mousse.

2.2.1.1.3.- INFLUENCE DE LA NATURE DU BRIJ.-

Les résultats obtenus avec une concentration de 0,50 % qui est celle adoptée pour l'étude des divers surfactifs sont reproduits dans la figure 90 . Ils peuvent se résumer de la façon suivante.

- D'une façon générale, la mousse la plus rapide à se former, la plus abondante et la plus stable est obtenue avec les comprimés contenant comme surfactif un éther, de l'hexadécanol (alcool cétylique) ou de l'octadécanol (alcool stéarylique).
- A l'intérieur des deux séries précédentes, la quantité de mousse produite et sa stabilité dépendent principalement de la proportion d'oxyde d'éthylène dans la molécule du surfactif, donc du H L B de ce dernier. Les produits de bas H L B à deux groupements oxyde d'éthylène, le BRIJ 52 et le BRIJ 72, produisent très rapidement une mousse très abondante et celle-ci reste stable pendant plus d'une heure. Ceux de H L B intermédiaires à 10 groupements oxyde d'éthylène, les BRIJS 56 et 76, fournissent au contraire une mousse peu importante et lente à s'établir. Enfin, ceux de H L B élevés à 20 groupements oxyde d'éthylène, les BRIJS 58 et 78, donnent une mousse qui se forme plus rapidement qu'avec ceux de H L B intermédiaires, mais qui n'est pas beaucoup plus abondante.
- La série des éthers de l'octadécénol (alcool oléylique) fournit des résultats assez particuliers et a dans l'ensemble un faible pouvoir moussant. Le BRIJ 92 à deux groupements oxyde d'éthylène donne une mousse particulièrement instable et c'est le BRIJ 98 à 20 groupements oxyde d'éthylène qui fournit la mousse la plus importante. Pour ce dernier surfactif il convient de noter qu'il est difficile de suivre la formation de la mousse en fonction du temps lorsque la concentration est de 0,25 %. A partir d'un certain moment sous l'effet de l'effervescence particulièrement violente le comprimé est projeté dans la mousse. Il se trouve alors hors du liquide d'essai. L'effervescence est ralentie et la production de mousse cesse.

Dans la série des éthers du dodadécanol (alcool laurylique) le BRIJ 30 à 4 groupements oxyde d'éthylène se comporte comme les autres BRIJS de H L B intermédiaires et le BRIJ 35 à 23 groupements oxyde d'éthylène comme ceux de H L B élevés.

Il convient de souligner que l'ensemble des résultats précédent est en harmonie avec ceux fournis par les solutions des mêmes surfactifs selon la méthode par dégagement de gaz carbonique. Dans les deux cas (comprimés et solution) ce sont en particulier les BRIJS 52 et 72 qui fournissent la mousse la plus abondante.

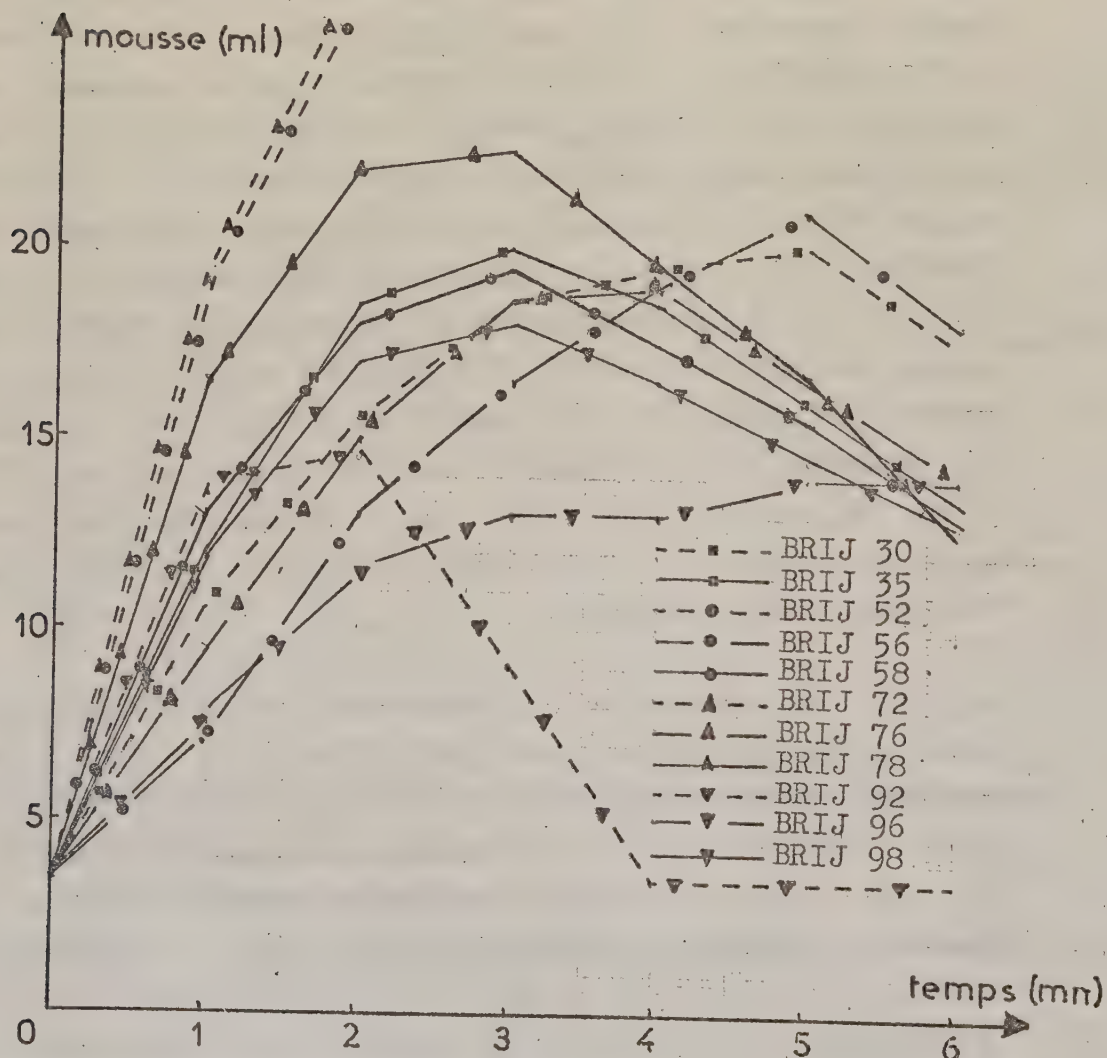


Figure 90.- Comprimés moussants de sulfanilamide. Influence des différents BRIJS sur la formation de la mousse à la concentration de 0,50 %.

2.2.1.2.- POUVOIR MOUSSANT DES MYRJS.-

Les résultats sont reproduits dans le tableau LXII, dans lequel les valeurs maximales sont soulignées.

Produit	Volume de mousse (ml) en fonction du temps (mn)											
	Milieu : eau						Milieu vaginal					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
MYRJ 45	5	8,5	12	<u>14</u>	14	14	<u>15</u>	<u>17,5</u>	15	12,5	10	7
MYRJ 49	7,5	13	15,5	<u>16,5</u>	16	14	8	12	14,5	<u>16</u>	<u>17</u>	15
MYRJ 51	15,5	21,5	<u>24,5</u>	<u>22</u>	19	16	12,5	17	<u>20</u>	<u>21</u>	19	16
MYRJ 52	20	<u>23,5</u>	<u>22</u>	19,5	16,5	10	11	14	<u>15,5</u>	<u>16</u>	13,5	11
MYRJ 53	13	18	<u>21,5</u>	<u>20</u>	17,5	14,5	8,5	10,5	<u>11,5</u>	<u>11,5</u>	11	10,5
MYRJ 59	13	<u>17</u>	<u>16</u>	13	7	3,5	10	13,5	<u>15</u>	<u>16</u>	11	9,5

Tableau LXII.- Comprimés moussants de sulfanilamide.
Influence du milieu d'essai et de la présence
de MYRJS à la concentration de 0,5% sur la
formation de la mousse.

Les valeurs maximales sont soulignées.

2.2.1.2.1.- INFLUENCE DU MILIEU D'ESSAI.-

L'influence du milieu est différent suivant les MYRJS. Dans le cas du MYRJ 45 la mousse est plus abondante et apparaît plus vite dans le milieu vaginal que dans l'eau. Avec les autres surfactifs c'est l'inverse. La quantité de mousse est plus grande dans l'eau et sa formation est également plus rapide. La différence particulièrement nette pour le MYRJ 49 (30 groupements oxyde d'éthylène) devient de moins en moins perceptible au fur et à mesure que le nombre de groupements oxyde d'éthylène augmente dans la molécule.

Les résultats précédents sont illustrés dans la figure 91 qui représente, en fonction du nombre de groupements oxyde d'éthylène les écarts trouvés entre les deux milieux après 2, 3 et 4 minutes d'essais. Les écarts sont en faveur du milieu acide pour le MYRJ 45 et en faveur de l'eau pour les autres surfactifs.

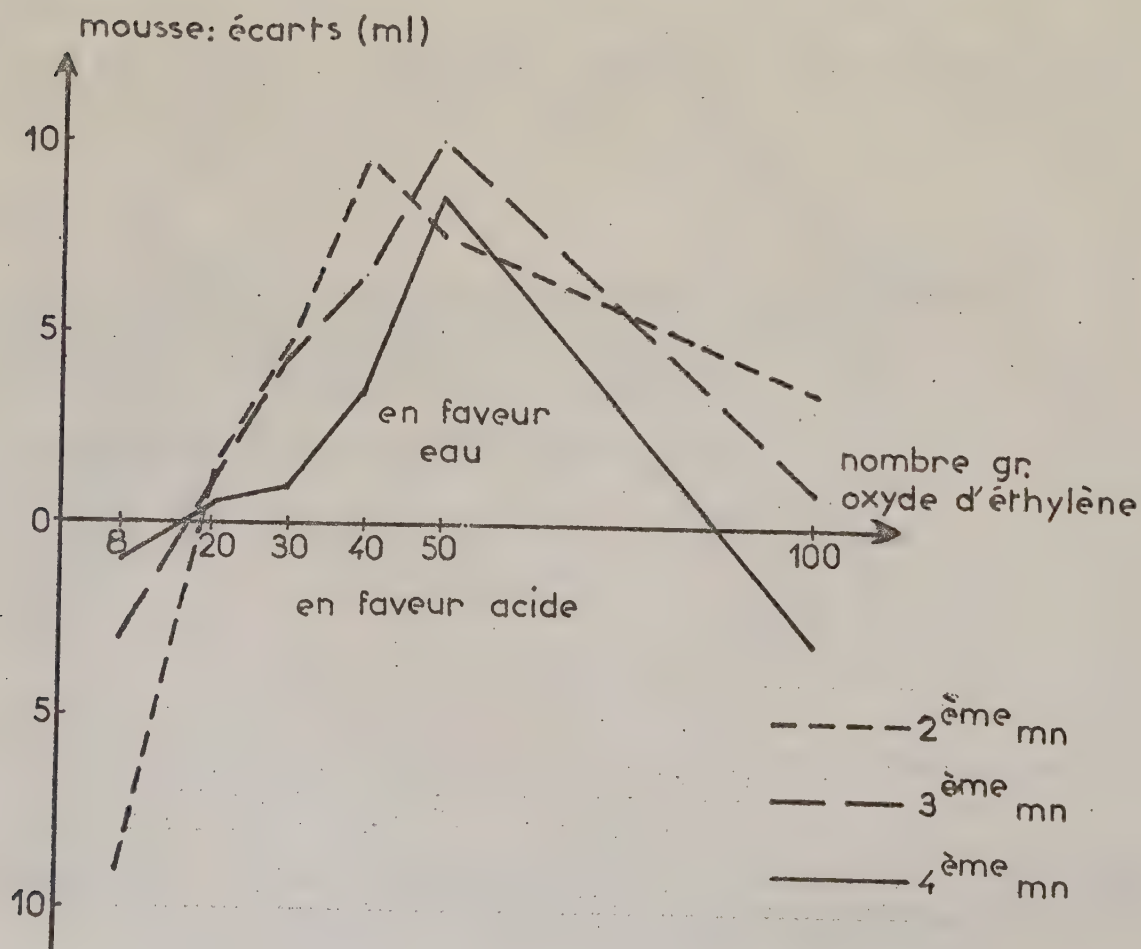


Figure 91.-

Comprimés moussants de sulfanilamide. Influence du milieu d'essai sur la mousse fournie en fonction du nombre de groupements oxyde d'éthylène des MYRJS.

2.2.1.2.2.- INFLUENCE DE LA NATURE DES MYRJS : CONCENTRATION EN OXYDE

D'ETHYLENE.-

Les comprimés qui moussent le plus sont ceux préparés avec les produits renfermant 30, 40 et 50 groupements oxyde d'éthylène (MYRJS 51, 52 et 53) mais en aucun cas la mousse n'est aussi importante ni aussi stable qu'avec les BRIJS 52 et 72.

La figure 92 . représente les résultats obtenus avec l'eau comme milieu d'essai pour les comprimés contenant les différents MYRJS. Ces résultats sont plus proches de ceux obtenus pour les surfactifs en solution selon la méthode par écoulement que de ceux fournis par la méthode comportant un dégagement gazeux.

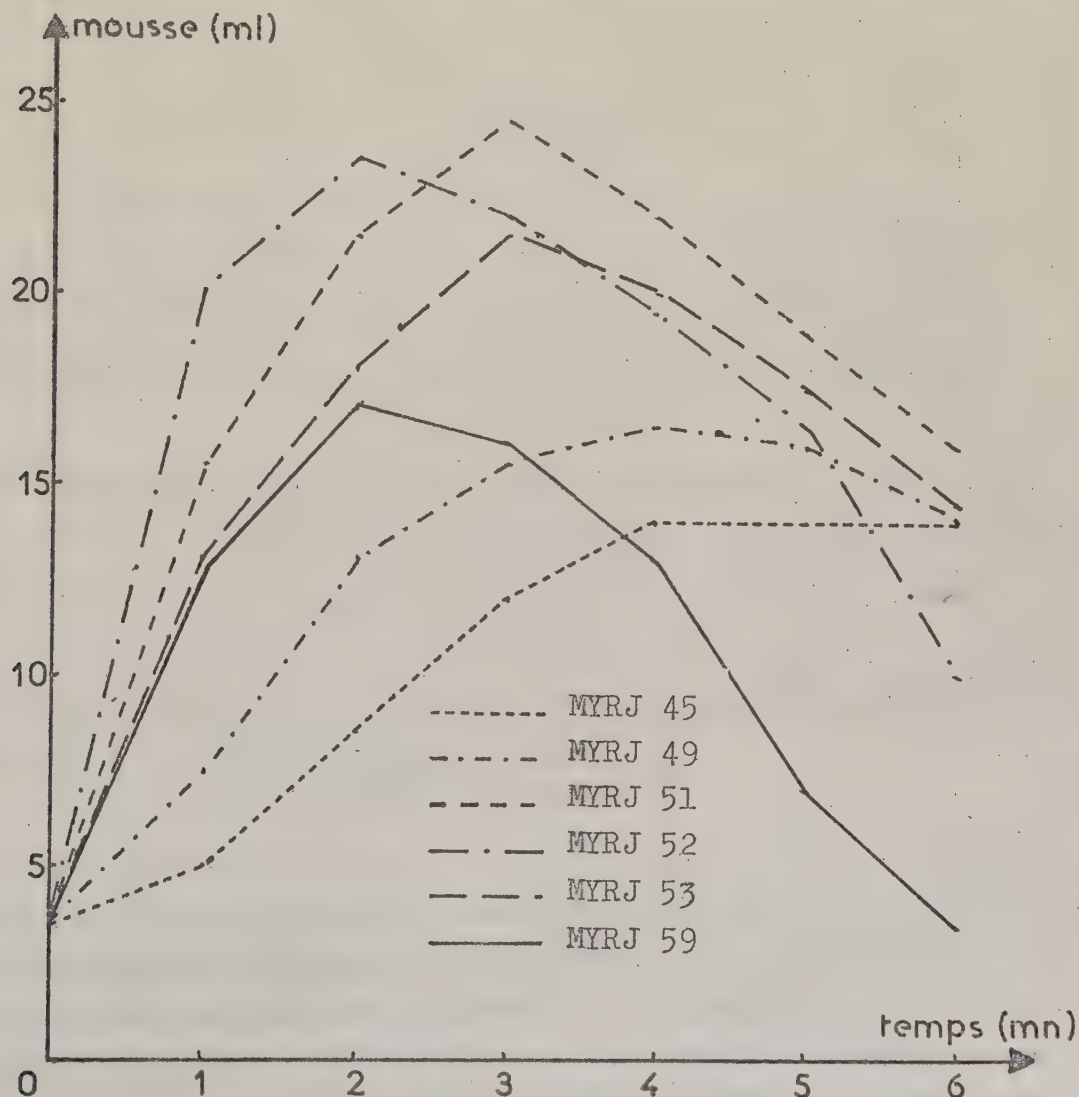


Figure 92.-

Comprimés moussants de sulfanilamide.
Influence des différents MYRJS sur la
formation de la mousse à la concentration
de 0,50 %.

2.2.1.3.- POUVOIR MOUSSANT DES SPANS ET DES TWEENS.-

Les résultats sont reproduits dans le tableau LXIII.

Produit	Volume de mousse (ml) en fonction du temps (mn)											
	Milieu : eau						Milieu vaginal					
	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
TWEEN 20	4,5	6,5	8,5	9,5	10,5	11	5	6,5	8	9	9,5	10,5
TWEEN 21	6	10	12	13,5	13	10,5	6,5	9	12	13,5	14	13
SPAN 20	11,5	13	9	4	3,5	3,5	13	15	13	8	3,5	3,5
TWEEN 40	4,5	7	8	9,5	10,5	11	5	5	5,5	6	6,5	7
SPAN 40	5	8	9,5	9,5	9,5	9,5	5	7	7	7	7	6,5
TWEEN 60	4,5	5,5	7	8	8,5	9	4,5	5	5	5,5	6	6
TWEEN 61	5	9,5	13,5	16,5	19	21,5	6,5	10,5	13	14	15	15
SPAN 60	6	8	8	8	8	8	6	7	7	7	7	7
TWEEN 65	7	7	6	5,5	5	5	8,5	7	4	4	3,5	3,5
SPAN 65	4	5	5	5	5	5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
TWEEN 80	5,5	9	12	14	15,5	14,5	5,5	6,5	7,5	9	10	11
TWEEN 81	8,5	14,5	16,5	17	15	13	7	10	14	15	15	13
SPAN 80	8,5	8	4	3,5	3,5	3,5	5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5
TWEEN 85	7	11,5	14,5	15,5	14,5	12	6	9	11	12	13	11,5
SPAN 85	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	4	4	4	4	4	4

Tableau LXIII.- Comprimés moussants de sulfanilamide.
Influence du milieu d'essai et de la présence
de SPANS et de TWEENS à la concentration de
0,5% sur la formation de la mousse.

Les valeurs maximales sont soulignées. Les SPANS et les TWEENS sont intercalés afin que tous les surfactifs soient classés suivant une concentration décroissante en groupements oxyde d'éthylène : 20, 4 et 0. Pour toute cette série le pouvoir moussant est toujours faible.

2.1.3.1.- INFLUENCE DU MILIEU D'ESSAI.-

Dans l'ensemble les SPANS et les TWEENS sont moins moussants en milieu vaginal acide que dans l'eau (mousse moins abondante se formant plus lentement). Une légère exception est cependant observée pour le SPAN 20.

2.1.3.2.- INFLUENCE DE LA NATURE DES SPANS ET DES TWEENS.-

- Il ressort de l'ensemble des résultats que la présence d'oxyde d'éthylène dans la molécule du surfactif est généralement nécessaire à la formation de mousse. Les SPANS (exception faite encore une fois du SPAN 20) moussent moins que les TWEENS correspondants. Toutefois, comme dans le cas des BRIJS et des MYRJS, un pourcentage important d'oxyde d'éthylène paraît défavorable : les TWEENS 20, 60 et 80 (à 20 groupements oxyde d'éthylène) donnent en effet des comprimés qui moussent moins que les TWEENS 21, 61 et 81 (à 4 groupements oxyde d'éthylène).

- Dans le cas des produits ayant des groupements oxyde d'éthylène (TWEENS) la mousse se forme un peu plus rapidement avec les triesters qu'avec les monoesters.

En revanche, en l'absence de groupement oxyde d'éthylène (SPANS) la mousse est pratiquement inexistante dans le cas des triesters.

- Dans l'ensemble de cette série, c'est le stéarate de sorbitanne à 4 groupements oxyde d'éthylène (TWEEN 61) qui produit la mousse la plus abondante.

- Ces résultats (reproduits figures 93 et 94) sont en accord avec ceux obtenus pour les solutions de surfactifs selon la méthode par dégagement gazeux. Avec cette technique la plus grande quantité de mousse et la meilleure stabilité étaient également fournies par le TWEEN 61. La seule exception est le SPAN 40 qui en ralentissant le temps du délitement du fait de sa lipophilie supprime l'effervescence et la formation de mousse.

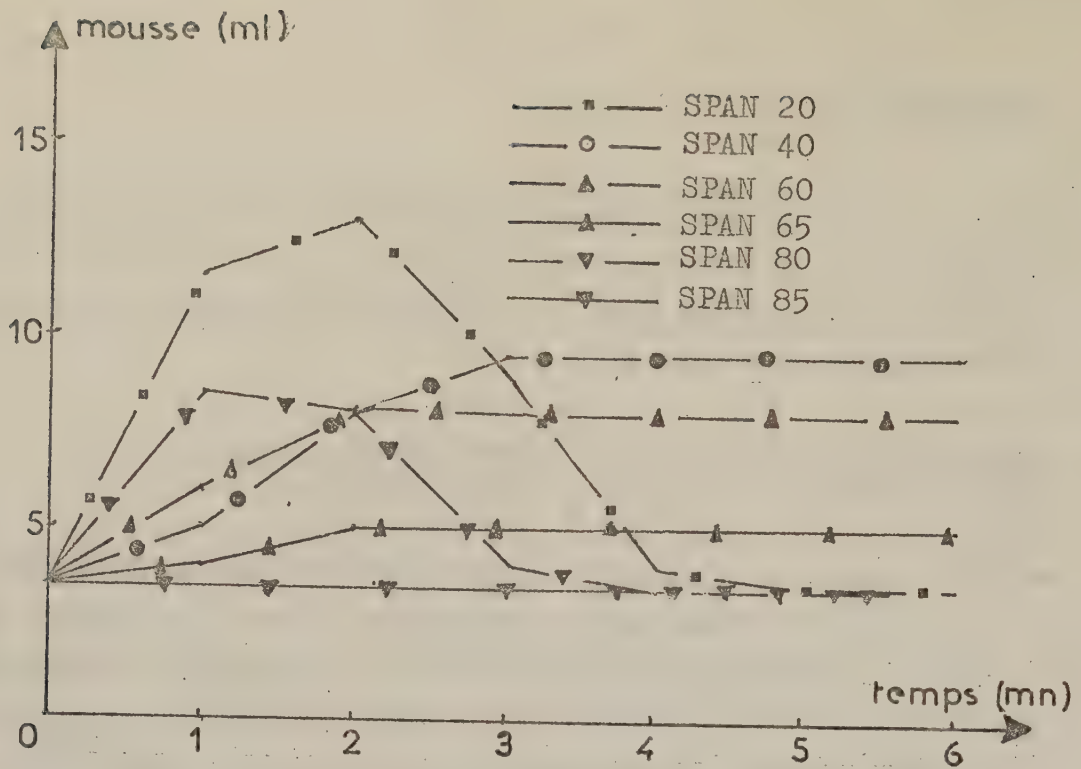


Figure 93.- Comprimés moussants de sulfanilamide. Influence des différents SPANS sur la formation de la mousse à la concentration de 0,50 %.

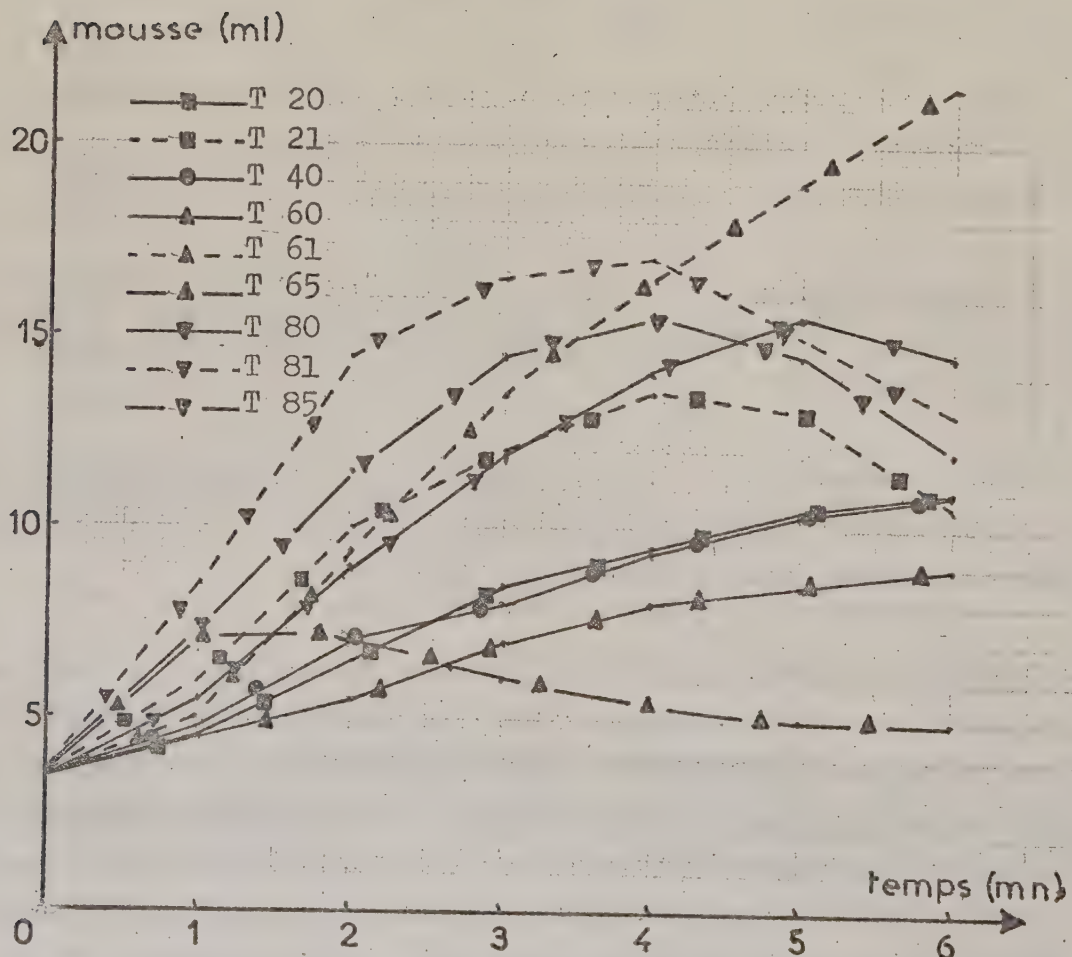


Figure 94.- Comprimés moussants de sulfanilamide. Influence des différents TWEENS sur la formation de la mousse à la concentration de 0,50 %.

2.2.2.- POUVOIR MOUSSANT DES SURFACTIFS DANS LES COMPRIMÉS IN VIVO.-

Comme il a déjà été dit, les expériences ont été faites chez la chienne avec des comprimés de sulfate de baryum dont il faut préciser que le pouvoir moussant est analogue à celui des comprimés de sulfanilamide contenant le même surfactif. Elles ont eu pour but l'examen de l'influence d'un certain nombre de surfactifs sélectionnés d'après les essais in vitro d'une part sur le délitement des comprimés et d'autre part sur la répartition du principe actif au niveau de la muqueuse vaginale.

Au cours de ce travail trois types de comprimés ont été comparés.

- des comprimés non effervescents sans surfactif
- des comprimés effervescents sans surfactif
- des comprimés moussants renfermant un surfactif choisi d'après les résultats fournis in vitro tant sur le plan du temps de délitement que de celui de la formation de la mousse.

Trois surfactifs ont été étudiés:

- . Le BRIJ 72 qui produit une mousse abondante et stable mais qui, en raison de sa lipophilie augmente le temps de délitement.
- . Le BRIJ 35 qui produit une mousse faible mais qui grâce à son hydrophilie n'allonge pas le temps de délitement.
- . Le MYRJ 59 qui possède sensiblement les mêmes propriétés que le produit précédent.

- La figure 95 B représente le comportement d'un comprimé non effervescent.

Le comprimé non effervescent qui in vitro se désagrège en trois minutes ne se délite absolument pas in vivo. Quarante minutes après l'administration, il est encore intact et a le même aspect que celui présenté par les différents comprimés essayés, immédiatement après leur mise en place (figure 95 A).

- Le comportement d'un comprimé effervescent sans surfactif est illustré par la figure 95C. Le comprimé effervescent dont le temps de délitement in vitro est de trente secondes se désagrège très rapidement in vivo.

Vingt cinq minutes après la mise en place, le délitement est total. Dès ce moment le sulfate de baryum se répartit convenablement sur toute la surface du vagin. Quarante minutes après, la répartition est encore uniforme.

- Les comprimés moussants utilisés dans ces expériences sont des comprimés effervescents contenant un surfactif. Leur comportement varie suivant la nature de ce dernier.

Les comprimés contenant du BRIJ 72 qui in vitro ont un excellent pouvoir moussant mais un temps de délitement relativement long ne sont pas entièrement délités quarante minutes après l'administration et ne recouvrent qu'une partie de la muqueuse (figure 95D).

En revanche les comprimés contenant du BRIJ 35 ou du MYRJ 59 dont le pouvoir moussant est limité mais dont le temps de délitement in vitro est plus court, se désagrègent convenablement in vivo. Ils le font sensiblement à la même vitesse que les comprimés effervescents sans surfactif et comme ces derniers ils assurent rapidement une répartition correcte sur toute la muqueuse vaginale (figure 95 E et F).

Les résultats obtenus avec les surfactifs confirment ainsi la nécessité d'utiliser pour la voie gynécologique un comprimé effervescent à temps de délitement court. Ils montrent en outre que ce temps a plus d'importance que le pouvoir moussant pour l'obtention d'une répartition convenable et rapide sur toute la surface de la muqueuse vaginale.

La primauté qui doit être accordée au temps de délitement dans le domaine des comprimés gynécologiques est évidemment la conséquence des conditions particulièrement difficiles dans lesquelles s'effectue la désagrégation de ces comprimés in vivo (faible humidité vaginale).

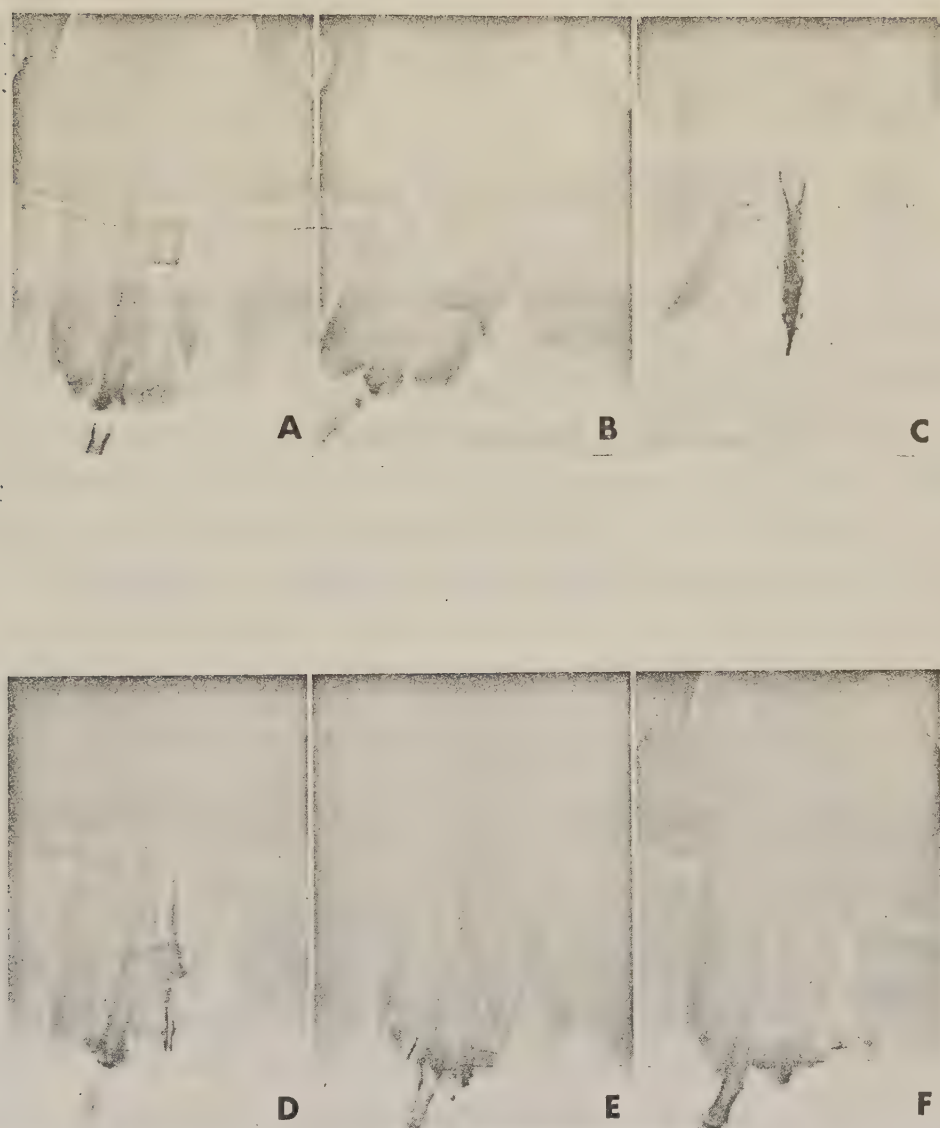


Figure 95.- Délitement in vivo des comprimés (radiographies).

- A : aspect présenté par les différents comprimés immédiatement après leur mise en place.
- B : comprimé non effervescent, quarante minutes après la mise en place.
- C : comprimé sans surfactif, quarante minutes après la mise en place.
- D : comprimé moussant avec BRIJ 72, quarante minutes après la mise en place.
- E : comprimé moussant avec BRIJ 35, quarante minutes après la mise en place.
- F : comprimé moussant avec MYRJ 59, quarante minutes après la mise en place.

3.- CONCLUSION.-

Le travail décrit dans ce chapitre est une application aux comprimés gynécologiques des résultats obtenus lors des études précédentes. Il consiste pour l'essentiel en une comparaison du pouvoir moussant de surfactifs non ioniques appartenant aux groupes suivants : éthers de polyoxyéthylène-glycols (BRIJS), esters de polyoxyéthylène-glycols (MYRJS), esters de sorbitanne (SPANS et TWEENS).

Il a d'abord été procédé à un examen du pouvoir moussant des surfactifs en solution ou en suspension dans l'eau. Cette première étude apporte un certain nombre de conclusions intéressantes.

- La valeur du pouvoir moussant dépend de la méthode utilisée pour la détermination. Elle n'est pas la même en particulier suivant que la formation de la mousse est assurée par écoulement de la solution ou par insufflation d'un gaz (CO_2) dans la solution. Ce résultat contredit en partie ceux de MACHEMER (95) effectués sur des alkylsulfates et des alkylarylsulfonates. L'auteur avait trouvé des différences suivant la méthode utilisée mais quelle que soit cette dernière les surfactifs gardaient les uns vis-à-vis des autres le même pouvoir moussant relatif.
- Lorsque la méthode est fondée sur un écoulement de la solution les principaux résultats à retenir sont les suivants :

Le groupe des BRIJS éthers de polyoxyéthylène-glycols est celui dont le pouvoir moussant est le plus élevé. En outre il apparait que la teneur en oxyde d'éthylène et la longueur de la chaîne lipophile ont chacune leur importance. Les produits pauvres en oxyde d'éthylène (2 ou 4 groupements) ne produisent dans ces conditions qu'une mousse assez faible. Alors que ceux à 10 groupements et surtout ceux à 20 groupements fournissent au contraire une mousse importante. En ce qui concerne la chaîne lipophile pour 10 groupements oxyde d'éthylène la mousse formée augmente lorsqu'on passe d'une chaîne en C_6 à une chaîne en C_8 saturée puis à une chaîne en C_8 insaturée.

Chez les MYRJS (stéarates de polyoxyéthylène-glycols) le pouvoir moussant est maximal pour 20 groupements oxyde d'éthylène.

Chez les esters de sorbitanne le pouvoir moussant est toujours faible. Il est toutefois un peu plus élevé pour les TWEENS qui sont des produits polyhydroxyéthylés, que pour les SPANS qui sont dépourvus d'oxyde d'éthylène.

- Lorsque la méthode est fondée sur un dégagement gazeux les résultats sont nettement différents.

- Dans le groupe des BRIJS le pouvoir moussant est alors le plus élevé pour les surfactifs contenant seulement 2 groupements oxyde d'éthylène (BRIJS 52 et 72) : éthers de l'alcool cétylique et de l'alcool stéarylique).

- Chez les MYRJS le pouvoir moussant devient minimal pour 20 groupements oxyde d'éthylène.

Il a été procédé ensuite à un examen in vitro du pouvoir moussant des surfactifs dans des comprimés effervescents.

Les résultats sont dans l'ensemble proches de ceux précédemment obtenus avec la méthode fondée sur un dégagement gazeux.

Dans le cas des comprimés contenant des BRIJS, en particulier la mousse la plus abondante et la plus stable est fournie par ceux renfermant les produits les plus pauvres en oxyde d'éthylène (2 groupements) notamment le BRIJ 52 et le BRIJ 72. Les surfactifs à 10 groupements donnent une mousse peu importante et lente à s'établir. Ceux à 20 groupements fournissent une mousse qui se forme plus rapidement mais qui n'est pas plus stable.

Il a été procédé enfin à un examen in vivo du pouvoir moussant des surfactifs dans des comprimés gynécologiques.

L'étude a été réalisée chez la chienne avec des comprimés de sulfate de baryum. Afin de préciser l'intérêt du caractère moussant dans le domaine des comprimés gynécologiques trois types de préparations ont été comparés par voie radiographique :

- des comprimés non effervescents sans surfactif
- des comprimés effervescents sans surfactif
- des comprimés effervescents et moussants renfermant comme surfactif :

- Le BRIJ 72 qui produit une mousse abondante et stable mais qui en raison de sa lipophilie accroît le temps de délitement.
- Le BRIJ 35 qui produit une mousse faible mais qui grâce à son hydrophilie n'augmente pas le temps de délitement.
- Le MYRJ 49 qui possède sensiblement les mêmes propriétés que le produit précédent.

Les résultats obtenus montrent que dans le domaine des comprimés gynécologiques la primauté doit être accordée au temps de délitement.

La répartition du sulfate de baryum à la surface de la muqueuse vaginale est beaucoup mieux assurée en présence d'un surfactif hydrophile à pouvoir moussant peu élevé qu'en présence d'un surfactif lipophile à pouvoir moussant plus important. Le dernier type de surfactif a en effet l'inconvénient de trop retarder la désagrégation du comprimé. L'idéal est évidemment de disposer d'un surfactif suffisamment hydrophile et possédant par ailleurs un pouvoir moussant élevé.

L'importance à accorder au temps de délitement dans le cas des comprimés gynécologiques est évidemment en rapport avec les conditions particulièrement peu favorables (faible humidité vaginale) dans lesquelles doivent se déliter ces comprimés.

Au cours des expériences réalisées dans ce travail seuls des comprimés effervescents se sont convenablement désagregés.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) DUCHENE (D.). Prod. Prob. pharm., 1966, 21, p. 299.
- (2) DUCHENE (D.), DJIANE (A.) et PUISIEUX (F.). Ann. pharm. fr. 1970, 23, p 183.
- (3) STERNON (F.). Quelques aspects de l'art pharmaceutique et du médicament à travers les âges MASSON & Cie, Paris, 1933.
- (4) VARANDAEIO (I.). Formulae remediorum internorum et externum. Petri Antonii, Hanovre, 1617.
- (5) TENCKE (H.). Formules de médecine tirées de la galénique et de la chimie. Jean CERTE, Lyon, 1682.
- (6) GALLOIS (N.). Douze cents formules favorites des médecins français et étrangers. J.B. BAILLIERE et Fils, Paris, 1882.
- (7) DELAYE (L.). J. Pharm., (Anvers), 1897, 53, p. 255.
- (8) PROENCA DA CUNHA (A.). Alguns aspectos das formas farmaceuticas : supositorios e ovulos. Boletins da escola de Farmácia de Universidade de Coimbra. Edição didactica : Noticias Farmaceuticas, Coimbra.
- (9) Pharmacopée française, VIII^e édition, 1965, Imprimerie Maisonneuve.
- (10) Pharmacopée danoise, IX^e édition, 1948.
- (11) British pharmaceutical Codex, 1963.
- (12) ROUVIERE (H.). Anatomie. Masson et Cie, Paris, 1962.
- (13) LOUROS (N.C.). Gynécologie. Expansion scientifique française, 1954.

- (14) GEISENDORF (W.). Régulation de la conception. Encyclopédie médico-chirurgicale, gynécologie 1963.
- (15) MILEFF (A.). Thèse médecine, LYON, 1939. Recherches sur l'histophysiologie normale et pathologique de la muqueuse vaginale.
- (16) POUYAUD (C.). Thèse médecine, Paris, 1950. Le traitement par la chimiothérapie locale des affections vaginales dues au *Trichomonas vaginalis*.
- (17) MARTEAU (D.). Contribution au traitement local de certaines affections vulvo-vaginales. R. FOULON, Paris, 1961.
- (18) HUFFMAN (J. W.). Ann. New York Acad. Sc., 1959, 83, p. 227.
- (19) LANG (W. R.). Obstet. gynecol. survey, 1955, 10, p. 546.
- (20) OBERST (F.W.) et PLASS (E.D.). Amer. J. Obstet. Gynecology, 1936, 32, p. 21.
- (21) CASADIO (S.). Technologica Farmaceutica. Istituto Editoriale Cesalpino, Milan, 1960.
- (22) MACHT (D.I.). J. Pharmacol. Pathol. 1918, 10, p. 509.
- (23) ROBINSON (G.D.). J. Pharm. exper. Therap., 1928, 32, p.81.
- (24) WOLF (W.). J. amer. med. Assoc., 1939, 112, p. 872.
- (25) CARRINGTON (G.L.), ROHRER (T.), JONES (E.) et MOORE (P). Surg. gynecol. Obstet, 1944, 78, p. 333.
- (26) CARRINGTON (G.L.), HANNAH (M.A.) et BRADFORD (C.). Am. J. Obstet. gynecol., 1946, 51, p. 90.
- (27) GOLDBERGER (M.A.), WALTER (R.I.). et LAPID (L.S.). Am. J. Obstet. Gynecol., 1947, 53 , p. 529.
- (28) SCHUDMAK (M.) et HESSELTINE (H.C). Am. J. Obstet. Gynecol., 1951, 62 , p. 669.
- (29) BUCCELLATO (T.). Giorn. Ostet. ginecol., 1952, 16, p. 157.
- (30) HARTMAN (C.G.). Ann. New. York Acad. Sc., 1959, 83, p. 227.
- (31) BILLICH (R.). Arch. Gynäkol., 1961, 194, p. 470.
- (32) BRET (J.). Presse medic., 1957, 65, p. 1647.

- (33) CAVIER (R.). Prod. Prob. pharm., 1960, 15, p. 145.
- (34) HESSELTINE (H.C.). Ann. New York Acad. Sc., 1959, 83, p. 245.
- (35) CARTER (B.), JONES (C.P.), CREADICK (R.N.), PARKER (R.T.) et TURNER (V.). Ann. New York Acad. Sc., 1958, 83, p. 265.
- (36) MENDE (W.C.) et SEIDEL (J.). Solid compressed amino acid spermicidal vehicle. Brevet U.S. 2 918 404, 22 Décembre 1959.
- (37) KROWCZYNSKI (L.), CHWIALKOWSKA (L.) et CHODKOWSKA (B.). Farm. Polska, 1964, 20, p. 885.
- (38) ROTTEGLIA (E.). Le compresse farmaceutiche societa Editoriale Farmaceutica, Milan, 1962.
- (39) LINDEWALD (C.). Egypt. pharm. Bull., 1960, 42, p. 546.
- (40) O'BRIEN (J. E.) et THOMS (R. K.). J. amer. pharm. Assoc. Sc. Ed., 1955, 44, p. 245.
- (41) NERI (G.). Boll. Chim. Farm., 1967, 106, p. 783.
- (42) Pharmacopée allemande, D.A.B. 7, 1964. Deutscher Apotheker. Verlag. Stuttgart.
- (43) BIKERMAN (J.J.). Ind. eng. Chem., 1965, 57, (N.1) p. 56.
- (44) BERKMAN (S.) et EGLOFF (G.). Chem. Rev., 1934, 15, p. 377.
- (45) JONES (T.G.), DURHAM (K.), EVANS (W. P.) et CAMP (M.) " The stability of foams ". Gas/liquid and liquid/liquid interface. Proceedings of the second international Congress of surface activity, Butterworths Scientific Publications, Londres, 1957.
- (46) KITCHENER (J.A.) et COOPER (C.F.). Quart. Rev., 1959, 13, p. 71.
- (47) GANTZ (G.M.). " Foaming ". Non-ionic surfactants. MARTIN J. SCHICK. Marcel DEKKER, New York, 1967.
- (48) GIBBS (J. W.). Collected works. Longmans, Green, Londres 1928.

- (49) FOULK (C.W.) et MILLER (J.N.). Ind. eng. Chem., 1931, 23, p. 1283.
- (50) TSCHAKERT (H.E). Tenside, 1966, 3, p. 317.
- (51) PANKHURST (K.G.A.). Trans. Farad. Soc., 1941, 37, p. 496.
- (52) PLATEAU (J.). Mem. Acad. roy. Sc. Belg., 1869, 37, p. 1.
- (53) BROWN (A.G.), THUMAN (W.C.) et MAC BAIN (J. W.). J. Colloid Sc., 1953, 8, p. 491.
- (54) DAVIES (J.T.). "A study of foam stabilizers using a new (viscous-traction) surface viscometer " gas/liquid and liquid/liquid interface: Proceedings of the second international Congress of surface activity, Butterworths Scientific Publications, Londres, 1957.
- (55) EYDT (A.J.). J. amer. Oil. chem. Soc., 1968, 45, p. 607.
- (56) PRESTON (W.C.) et RICHARDSON (S.I.). J. phys. Chem., 1923, p. 1142.
- (57) MYSELS (K.J.) et COX (M.C.). J. Colloid Sc., 1962, 17 p. 136.
- (58) MYSELS (K.J.), SHINODA (K.) et FRANKEL (S.). Soap films : studies of their thinning and a bibliography. Pergamon Press, New York, 1959.
- (59) EWERS (W.E.) et SUTHERLAND (K.L.). Austral. J. Sc. Res., 1952, A 5, p. 697.
- (60) MARANGONI (C.). Nuovo Cimento, Ser. 2, 1871, 4 et 5, p. 239.
- (61) SCHULMAN (J.H.) et TEORELL (T.). Trans. Farad. Soc., 1938, 34, p. 1337.
- (62) CRISP (D.J.). Trans. Farad. Soc., 1946, 42, p. 619.
- (63) SCHUTZ (F.). Trans. Farad. Soc., 1942, 38, p. 85.
- (64) MILES (G.D.), SHEDLOVSKY (L.) et ROSS (J.). J. phys. Chem., 1945, 49, p. 93.
- (65) MILES (G.D.), ROSS (J.) et SHEDLOVSKY (L.). J. amer. Oil chem. Soc., 1950, 27, p. 268.

- (66) EPSTEIN (M.B.), WILSON (A.), JACOB (C. W.), CONROY (L.E.) et ROSS (J.). J. phys. Chem., 1954, 58, p. 860.
- (67) EPSTEIN (M.B.), WILSON (A.), GERSHMAN (J.) et ROSS (J.). J. Phys. Chem., 1956, 60, p. 1051.
- (68) SPORCK (C.R.). J. amer. Oil Chem. Soc., 1953, 30, p. 190.
- (69) WALLING (C.), RUFF (E.E.) et THORNTON (J.L. Jr.). J. phys. Chem., 1952, 56, p. 989.
- (70) DERJAQUIN (B.V.). Dis. Farad. Soc. , 1954, 18, p. 24.
- (71) DERJAQUIN (B.V.) et TITIJEVSKAYA (A.S.). " Static and kinetic stability of free films and froths ". Gas/liquid and liquid/liquid interface. Proceedings of the second international Congress of surface activity. Butterworths Scientific Publications, Londres, 1957.
- (72) BIKERMAN (J.J.). Trans. Farad. Soc., 1938, 34, p. 634.
- (73) ROSS (S.). Ind. eng. Chem., Anal. Ed., 1943, 15, p. 329.
- (74) KAUFMANN (H.P.), BALTES (J.) et DUDDEK (E.). Fette Seifen Austr., 1954, 58, p. 596.
- (75) SHANSKY (A.). Soap chem. Spec., 1964, 40, p. 57.
- (76) ARBUZOV (K.N.) et GREBENSHCHIKOV (B.N.). J. phys. Chem., (U.R.S.S), 1937, 10, p. 32.
- (77) ROSS (J.) et MILES (G.P.). Oil and Soap, 1941, 18, p. 99.
- (78) SISLEY (J.P.) et LOURY (M.). " Nouvelle méthode de détermination du pouvoir moussant " Premier congrès mondial de la détergence et des produits tensio-actifs. Paris, 1954. SISLEY (J.P.) et LOURY (M.). Soap chem. Spec., 1955, 31, p. 44.
- (79) NORME : A S T M D 1173 - 56, 1965, Foaming properties of surface - active agents.
- (80) NORME : N.F T 73 - 404, Novembre 1966, mesure du pouvoir moussant (agents de surface).
- (81) REICH (H.E.), PATTON (J.T.) et FRANCIS (C.V.). Soap chem. Spec., 1961, 37, p. 55.
- (82) KELLY (W.R.) et BORZA (P.F.), J. amer. Oil chem. Soc., 1966, 43, p. 364.
- (83) LEENERTS (L.O.) et MYERS (H.J.). J. amer. Oil. Chem. Soc., 1957, 34, p. 361.

- (84) COLSON (R.). Industr. Parf., 1954, 2, p. 53.
- (85) MACHEMER (H.) et HEINZ (K.). " Détermination of detergent foaming power. " Premier congrès mondial de la détergence et des produits tensio-actifs. Paris, 1954.
- (86) SCHLACHTER (A.) et DIERKES (H.). Fette u. Seifen, 1951, 53, p. 207.
- (87) WEEKS (L.E.), HARRIS (J.C.) et BROWN (E.L.). J. amer. Oil chem. Soc., 1954, 31, p. 254.
- (88) KAERTKEMEYER (L.). " Détermination du pouvoir moussant et phénomènes de synergie ". gas/liquid and liquid/liquid interface. Proceedings of the second international Congress of surface activity. Butterworths Scientific Publications, Londres, 1957.
- (89) SPANGLER (W.G.). J. amer. Oil chem. Soc., 1964, 41, p. 300.
- (90) Norme : N F T 60 - 129, Juillet 1962, caractéristiques de moussage des huiles de graissage.
- (91) Norme : A S T M D 892 - 63, 1966, foaming characteristics of lubricating oils.
- (92) OSTWALD (W.) et SIEHR (A.). Kolloïd - Z., 1936, 76, p.33.
- (93) MISCHKE (W.). Kolloïd - Z., 1940, 90, p. 77.
- (94) PEPER (H.). J. Colloïd Sc., 1958, 13, p. 199.
- (95) MOLTENI (H.A.). Amer. Perfumer., 1947, 49, p. 266.
- (96) OXE (J.). Melliland Textilber., 1968, 49, p. 586.
- (97) MACHEMER (H.), GRIESS (W.) et MUGELE (H.). Fette u. Seifen, 1952, 54, p. 769.
- (98) MILES (G.D.) et ROSS (J.). J. phys. Chem., 1944, 48, p. 280.
- (99) SANDERS (H.L.) et KNAGGS (E.A.). Soap Sanit. Chem., 1953, 29, p. 45.
- (100) BARNETT (G.) et POWERS (D.H.). Proc. Sci. Section, Toil. Goods Assoc., 1955, N° 24, p. 24.
- (101) BORGHETTY (H.C.) et BERGMAN (C.A.). J. amer. Oil chem. Soc., 1950, 27, p. 88.

- (102) MILES (G.D.) et ROSS (J.). Ind. eng. Chem., 1943, 35, p. 1298.
- (103) CAMP (M.) et DURHAM (K.). J. phys. Chem., 1955, 59, p. 993.
- (104) MATSON (T.P.). Soap chem. Spec., 1963, 39, p. 52.
- (105) MATSON (T.P.). J. amer. Oil chem. Soc., 1963, 40, p. 636.
- (106) SCHICK (M.J.) et BEYER (E.A.). J. amer. Oil chem. Soc., 1963, 40, p. 66.
- (107) SHINODA (K.), YAMANAKA (T.) et KINOSHITA (K.). J. phys. Chem., 1959, 63, p. 648.
- (108) SANDERS (P.A.). Soap chem. Spec., 1967, 43, p. 68 et 70.
- (109) SANDERS (P.A.). J. Soc. Cosmet. chem., 1970, 21, p. 377.
- (110) FINEMAN (M.N.), BROWN (G.L.) et MYERS (R.J.). J. phys. Chem., 1952, 56, p. 963.
- (111) MAYHEW (R.L.) et HYATT (R.C.). J. amer. Oil. chem. Soc., 1952, 29, p. 357.
- (112) CROOK (E.H.), FORDYCE (D.B.) et TREBBI (G.F.). J. amer. Oil chem. Soc., 1964, 41, p. 231.
- (113) JANOT (M.M.). Bull. Sc. pharmacol., 1928, 35, p. 486.
- (114) QUEVAUVILLER (A.) et JUND (Y.). J. Phys. chem., 1944, 48, p. 280.

CONCLUSION

Les travaux publiés dans le domaine des comprimés appartiennent à deux groupes principaux. Les uns classiques, consistent à examiner l'influence d'un certain nombre de facteurs sur les caractères des comprimés. Les autres plus modernes, s'intéressent à la transmission des forces au sein de l'agglomérat de poudre pendant la compression.

Les recherches réalisées dans ce travail présentent à la fois les deux aspects précédents. Elles comportent quatre parties.

1. La première partie est une étude de l'INFLUENCE DE FACTEURS TECHNOLOGIQUES SUR LES PROPRIETES DE GRAINS ET DE COMPRIMES.
Réalisée en prenant comme principe actif le sulfanilamide, cette première partie permet d'aboutir aux conclusions suivantes.

1.1. GRAIN.

Les qualités d'un grain dépendent à la fois des quatre facteurs étudiés : le mode de granulation, la granulométrie, l'humidité résiduelle et la concentration en liant du liquide de mouillage.

Le mode de granulation influe plus particulièrement sur la fluidité du grain et la vitesse de dissolution du principe actif.

Les granulés secoués (granulateur oscillant) dont la forme est plus sphérique et la surface plus lisse donnent des grains ayant une fluidité plus élevée.

Dans le cas de grains pressés (granulateur rotatif) la dissolution du principe actif déterminée in vitro est plus rapide. Il a été montré que ce résultat est lié à la porosité et à la surface spécifique des deux grains. La porosité mesurée à l'aide d'un porosimètre à mercure et la surface spécifique déterminée selon la méthode BET, sont toutes deux plus importantes dans le cas d'un grain pressé.

La granulométrie du grain, son humidité résiduelle et la concentration en liant du liquide de mouillage (empois d'amidon) affectent eux aussi la fluidité du grain et la vitesse de dissolution du principe actif.

La vitesse d'écoulement du grain augmente lorsque la granulométrie diminue et ceci de façon d'autant plus sensible que cette dernière est plus faible. La fluidité est également d'autant plus grande que l'humidité résiduelle du grain est moins élevée et que la concentration en liant du liquide de mouillage est moins importante.

La vitesse de dissolution du principe actif est plus grande pour les granulométries les plus faibles et lorsque le grain est plus sec.

1.2. COMPRIMES.

Cinq facteurs ont été étudiés : dureté des comprimés, granulométrie du grain, type de grain (secoué ou pressé), humidité résiduelle du grain, concentration en liant du liquide de mouillage. Leur influence a été déterminée sur les propriétés suivantes : friabilité, volume des pores, surface spécifique, temps de délitement et vitesse de dissolution du principe actif.

La friabilité diminue lorsque la dureté est plus grande mais dépend aussi de l'humidité résiduelle du grain et de la concentration du liquide de mouillage en liant.

Le volume des pores diminue avec une augmentation de la dureté des comprimés. Pour les faibles duretés la surface spécifique augmente d'abord par rapport à celle du grain utilisé, ensuite elle croît plus lentement.

Le temps de délitement, lié au moins en partie à la porosité, augmente avec la dureté et la concentration en liant du liquide de mouillage.

La vitesse de dissolution du principe actif in vitro dépend plus ou moins des différents facteurs étudiés.

La granulométrie initiale du grain paraît avoir peu d'incidence. Les résultats obtenus semblent prouver que la compression tend à former à l'intérieur du comprimé des agglomérats de taille déterminée quelle que soit la taille initiale du grain, ceci soit en broyant les plus gros soit en agglomérant les plus fins.

La vitesse de dissolution du principe actif à partir des comprimés est également affectée par la dureté des comprimés et par l'humidité du grain utilisé.

Ces derniers résultats, comme ceux concernant la vitesse de dissolution du principe actif à partir du grain, laissent prévoir une incidence certaine des facteurs étudiés sur l'activité du principe actif in vivo.

2. La deuxième partie correspond à une étude systématique de l'INFLUENCE DE DIFFERENTS TYPES DE SURFACTIFS NON IONIQUES SUR LES PROPRIETES DE GRAINS ET DE COMPRIMES. Les travaux ont été réalisés avec plus de 30 surfactifs appartenant aux groupes suivants : éthers de polyoxyéthylène-glycols (BRIJS), esters de polyoxyéthylène-glycols (MYRJS), esters de sorbitanne (SPANS) et esters de sorbitanne polyhydroxyéthylés (TWEENS).

Il a d'abord été procédé à la détermination de certaines caractéristiques physiques des surfactifs utilisés (viscosité, "point d'écoulement" et "nombre d'eau"). Il a été montré ensuite que l'influence des surfactifs sur les caractères des grains et des comprimés est liée à ces propriétés.

La fluidité des grains est essentiellement fonction de la viscosité et plus particulièrement du point d'écoulement des surfactifs utilisés.

La vitesse de dissolution du principe actif et le temps de délitement des comprimés sont évidemment dépendants de l'hydrophilie (nombre d'eau ou HLB) du surfactif.

La dureté des comprimés est faible avec tous les surfactifs et la friabilité varie avec la teneur en oxyde d'éthylène du surfactif.

3. La troisième partie correspond à l'aspect le plus moderne des recherches réalisées. Elle est une étude de la TRANSMISSION DES FORCES AU SEIN D'UN GRAIN pendant la compression et s'est déroulée en deux temps.

3.1. MISE AU POINT D'UNE MACHINE EQUIPEE POUR LA MESURE ET L'ENREGISTREMENT DES FORCES APPARAISSANT AU NIVEAU DES DIFFERENTS ORGANES (poinçons, matrice, levier d'éjection).

La machine décrite est la première réalisée en FRANCE et elle a été conçue pour pouvoir effectuer des déterminations en régime dynamique, dans les conditions habituellement utilisées pour la fabrication des comprimés à l'échelon industriel.

Les enregistrements obtenus permettent l'établissement du cycle de compression pression radiale (matrice) - pression axiale (poinçon supérieur) et du cycle pression poinçon inférieur - pression poinçon supérieur.

3.2. ETUDE DE L'INFLUENCE DE DIVERS FACTEURS SUR LA TRANSMISSION DES FORCES AU SEIN D'UN GRAIN DE SULFANILAMIDE.

Grain non enrobé. La transmission des forces est affectée à la fois par le type de grain (secoué ou pressé), la granulométrie, l'humidité résiduelle et la concentration en liant du liquide de mouillage. La force à exercer pour obtenir une dureté déterminée est plus élevée dans le cas d'un grain pressé. Les cycles de compression sont différents suivant les granulométries. La force reçue par la matrice est plus faible lorsque le grain est plus humide et lorsque l'empois utilisé est moins concentré.

Grains enrobés de surfactifs. Des relations intéressantes ont été trouvées entre la force à exercer pour obtenir des comprimés de dureté donnée et la structure des surfactifs utilisés.

Dans le cas des stéarates de polyoxyéthylène-glycols (MYRJS) la force nécessaire est déterminée par la teneur en oxyde d'éthylène. La courbe représentant les forces à mettre en jeu en fonction du nombre de groupements oxyde d'éthylène a une allure asymptotique.

Chez les éthers d'alcools aliphatiques et de polyoxyéthylène - glycols (BRIJS) les forces à exercer dépendent à la fois de la teneur en oxyde d'éthylène et de la nature de la partie lipophile. La force nécessaire pour l'obtention d'une dureté donnée est d'autant plus faible que le surfactif est plus riche en oxyde d'éthylène. Par ailleurs, à forces égales, plus la chaîne lipophile a un nombre élevé d'atomes de carbone plus la dureté des comprimés obtenus est faible.

Chez les esters de sorbitanne (SPANS et TWEENS) les résultats sont différents. Les premiers, dépourvus d'oxyde d'éthylène, permettent mieux que les seconds l'obtention de comprimés de dureté élevée. Par ailleurs, les résultats sont plus favorables lorsque la longueur de la chaîne aliphatique augmente.

4. La quatrième partie du travail est une APPLICATION AUX COMPRIMÉS GYNECOLOGIQUES de certains résultats précédemment obtenus. Elle consiste notamment en une comparaison du pouvoir moussant des surfactifs précédemment étudiés.

Le pouvoir moussant des surfactifs a d'abord été déterminé en solution ou en suspension dans l'eau.

Les résultats obtenus montrent une nette variation suivant la méthode utilisée pour la production de la mousse (écoulement de la solution ou dégagement de gaz carbonique au sein de la solution).

Le pouvoir moussant des mêmes surfactifs a ensuite été déterminé au sein de comprimés effervescents.

Les résultats, à l'exception de ceux fournis par les MYRJS, sont dans l'ensemble proches de ceux obtenus dans l'eau avec la méthode par dégagement gazeux. Dans tous les cas, la production de mousse peut être reliée à la teneur en oxyde d'éthylène du surfactif utilisé. Chez les BRIJS, par exemple, la mousse abondante et la plus stable est fournie par les produits ne possédant que deux groupements oxyde d'éthylène.

Le pouvoir moussant a également été étudié in vivo dans des comprimés gynécologiques.

L'étude a été réalisée chez la chienne à l'aide de comprimés radio-opaques contenant du sulfate de baryum. Les essais ont permis de comparer :

- des comprimés non effervescents sans surfactifs
- des comprimés effervescents sans surfactifs
- des comprimés effervescents et moussants renfer-

mant soit un surfactif produisant une mousse abondante mais augmentant le temps de délitement, soit un surfactif produisant une mousse peu abondante mais sans effet sur le temps de délitement.

Les résultats obtenus montrent que dans le domaine des comprimés gynécologiques la primauté doit être accordée au temps de délitement. La répartition à la surface de la muqueuse vaginale est mieux assurée avec un surfactif hydrophile à faible pouvoir moussant qu'avec un surfactif lipophile à pouvoir moussant plus élevé. Ces résultats sont évidemment en rapport avec les conditions particulièrement peu favorables dans lesquelles doivent se déliter les comprimés gynécologiques.

Au total l'étude réalisée présente au moins un triple intérêt.

Elle permet de mieux connaître l'influence d'un grand nombre de facteurs technologiques sur les propriétés des grains et des comprimés.

Elle présente aussi un intérêt biopharmaceutique. Les études réalisées montrent que la plupart des facteurs étudiés influent sur la vitesse de dissolution du principe actif in vitro. Ils agissent donc probablement sur l'activité thérapeutique et il est certain que les résultats obtenus mériteraient d'être complétés par des essais in vivo.

Elle aborde l'étude des phénomènes physiques de la compression. La machine mise au point au cours de ce travail est déjà utilisée dans le laboratoire pour mieux comprendre les transformations qui caractérisent le cycle de compression des substances cristallines.

TABLE DES MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	14
 <u>PREMIERE PARTIE</u>	
Etude de grains et de comprimés de sulfanilamide. Influence de l'appareillage, de la granulométrie, de l'humidité résiduelle et de la concentration en liant du liquide de mouillage sur les propriétés des grains et des comprimés	19
<u>TRAVAUX ANTERIEURS</u>	23
1.- <u>Etude des grains</u> . Influence de divers facteurs sur leurs caractéristique:	23
1.1.- Aspect macroscopique et microscopique	24
1.2.- Angle de repos	25
1.3.- Vitesse d'écoulement	32
1.4.- Volume apparent ou densité apparente	34
1.5.- Vitesse de dissolution du principe actif. Surface spécifique et porosité	35
2.- <u>Etude des comprimés</u> . Influence de divers facteurs sur leurs caractéristiques	36
2.1.- Dureté	37
2.2.- Friabilité	40
2.3.- Temps de délitement	42
2.4.- Dissolution des principes actifs à partir des grains et des comprimés	48
2.5.- Surface spécifique et porosité	57
<u>TRAVAUX PERSONNELS</u>	65
1.- <u>Travaux sur les grains</u>	65
1.1.- Influence de l'appareillage (type de granulateur) et de la granulométrie	66
1.1.1.- Partie expérimentale	66
1.1.2.- Exposé des résultats et discussion	76
1.2.- Influence de l'humidité résiduelle	91
1.2.1.- Partie expérimentale	91
1.2.2.- Exposé des résultats et discussion	93
1.3.- Influence de la concentration en liant dans le liquide de mouillage	98
1.3.1.- Partie expérimentale	98
1.3.2.- Exposé des résultats et discussion	99

2.- <u>Travaux sur les comprimés</u>	102
2.1.- Influence de la granulométrie du grain et de la dureté des comprimés .	103
2.1.1.- Partie expérimentale	103
2.1.2.- Exposé des résultats et discussion	109
2.2.- Influence de l'appareillage employé pour la fabrication du grain . . .	113
2.2.1.- Partie expérimentale	113
2.2.2.- Exposé des résultats et discussion	114
2.3.- Influence de l'humidité résiduelle du grain	117
2.3.1.- Partie expérimentale	117
2.3.2.- Exposé des résultats et discussion	118
2.4.- Influence de la concentration en laint du liquide de mouillage	120
2.4.1.- Partie expérimentale	120
2.4.2.- Exposé des résultats et discussion	121
3.- <u>Conclusion</u>	123
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	127

DEUXIEME PARTIE

Influence des surfactifs non ioniques sur les propriétés de grains et de comprimés de sulfanilamide	139
--	-----

TRAVAUX ANTERIEURS 143

1.- <u>Mode d'incorporation des surfactifs</u>	143
2.- <u>Influence des surfactifs sur les propriétés des grains et des comprimés</u>	144
2.1.- Pouvoir lubrifiant	144
2.2.- Pouvoir délitant	145
2.3.- Pouvoir dissolvant	146
2.4.- Remarque sur l'influence des surfactifs	148

TRAVAUX PERSONNELS 149

1.- <u>Détermination des caractéristiques des surfactifs</u>	152
1.1.- Viscosité	152
1.2.- Point d'écoulement	157
1.3.- Nombre d'eau	160
1.4.- HLB	161
2.- <u>Influence des surfactifs sur les caractéristiques des grains et des comprimés</u>	162
2.1.- Partie expérimentale	162
2.2.- Résultats et discussion	164
2.2.1.- Grains de sulfanilamide	164
2.2.1.- Comprimés de sulfanilamide	171

3.- <u>Conclusion</u>	174
---------------------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE 177

TROISIEME PARTIE

Etude de la compressibilité des grains de sulfanilamide simples
ou enrobés de surfactifs non ioniques

179

TRAVAUX ANTERIEURS

183

1.- Travaux de TRAIN et de HANUS

184

2.- Mesure des forces au niveau des différents organes de la machine à comprimer

189

2.1.- Différences entre alternative et rotative

189

2.2.- Appareillages. Moyens d'étude

194

2.3.- Principaux résultats

199

TRAVAUX PERSONNELS

207

1.- Equipement d'une machine à comprimer alternative pour la détermination des forces intervenant lors de la compression

208

1.1.- Les éléments de mesure des forces : jauges de contrainte

209

1.2.- Emplacement des jauges

211

1.3.- Montage électrique

214

1.4.- Etalonnage

217

2.- Essais réalisés

220

2.1.- Essais réalisés sur les matières premières

222

2.1.1.- Sulfanilamide

222

2.1.2.- Amidon de pomme de terre

228

2.1.3.- Mélange sulfanilamide - amidon de pomme de terre

232

2.1.4.- Comparaison avec un grain pressé de sulfanilamide

236

2.2.- Essais réalisés sur les grains simples de sulfanilamide

239

2.2.1.- Influence de la nature du grain

240

2.2.2.- Influence de la granulométrie

245

2.2.3.- Influence de l'humidité résiduelle

249

2.2.4.- Influence de la concentration en liant du liquide de mouillage

252

2.3.- Essais réalisés sur les grains de sulfanilamide enrobés de surfactifs

255

2.3.1.- Influence des MYRJS

256

2.3.2.- Influence des BRIJS

259

2.3.3.- Influence des SPANS et des TWEENS

265

3.- Conclusion

268

BIBLIOGRAPHIE

273

QUATRIEME PARTIE

Etude du pouvoir moussant des surfactifs non ioniques dans les
comprimés gynécologiques

279

TRAVAUX ANTERIEURS

283

1.- Comprimés gynécologiques

283

1.1.- Anatomie et physiologie du vagin

286

1.2.- Indications et emplois des comprimés gynécologiques

289

1.3.- Caractéristiques physiques des comprimés

292

1.4.- Fabrication et contrôle des comprimés gynécologiques

293

1.5.- Remarques

296

2.- <u>Mousses</u>	297
2.1.- Formation et stabilité	297
2.2.- Méthodes d'étude du pouvoir moussant	304
2.3.- Facteurs intervenant sur la formation et la stabilité des mousses	309
<u>TRAVAUX PERSONNELS</u>	313
1.- <u>Détermination du pouvoir moussant des surfactifs</u>	314
1.1.- Méthode par écoulement de la solution	315
1.1.1.- Description de la méthode	315
1.1.2.- Résultats obtenus	318
1.2.- Méthode par dégagement gazeux au sein de la solution	323
1.2.1.- Description de la méthode utilisée	323
1.2.2.- Résultats obtenus	325
2.- <u>Détermination du pouvoir moussant des surfactifs</u> <u>dans les comprimés gynécologiques</u>	329
2.1.- Partie expérimentale	329
2.1.1.- Fabrication des comprimés	329
2.1.2.- Description des essais	332
2.2.- Résultats et discussion	334
2.2.1.- Pouvoir moussant des surfactifs dans les comprimés <u>in vitro</u>	334
2.2.2.- Pouvoir moussant des surfactifs dans les comprimés <u>in vivo</u>	347
3.- <u>Conclusion.</u>	350
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	355
<u>CONCLUSION</u>	363
<u>TABLE DES MATIERES</u>	371

